



UNIVERSIDAD DE PANAMA  
VICERRECTORIA DE INVESTIGACION Y POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE SALUD PUBLICA



FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR *Klebsiella*  
*pneumoniae* BLEE EN LA SALA DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE  
NIÑO JOSE RENAN ESQUIVEL 2012 2016 PANAMA

ELABORADO POR  
RAMÓN PINZÓN

8 755 1397

TESIS PRESENTADA COMO UNO DE LOS REQUISITOS PARA OPTAR POR  
EL GRADO DE MAESTRO EN SALUD PUBLICA

ASESOR Dr JOÉL MENDEZ M D M S P

PANAMA REPUBLICA DE PANAMA

2017

**HOJA DE APROBACION**

**ACTA DE SUSTENTACION**

**ASESOR DOCTOR JOEL MENDEZ**

**JURADOS DE TESIS**

- 1 DOCTOR CIRILO LAWSON
- 2 MAGISTER IVONNE GONZALEZ
- 3 DOCTOR JOEL MENDEZ

**REPRESENTANTE DE LA VICERRECTORIA DE INVESTIGACION  
POSTGRADO PARA LA SUSTENTACION**

DRA ZILKA I TERRIENTES

DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

FECHA 30 NOVIEMBRE 2017

## DEDICATORIA

Dedico esta tesis a todos aquellos que me apoyaron moral económicamente a Dios a quien inspiró mi espíritu para la conclusión de esta tesis a mis padres que me dieron la vida educación apoyo y consejos A mis compañeros de estudio a mis profesores a los compañeros del hospital mi asesores mis fiadores personas que me dieron sus palabras de ánimo quienes sin su ayuda nunca hubiera podido hacer esta tesis A todos ellos se los agradezco desde el fondo de mi alma Para todos ellos hago esta dedicatoria

## AGRADECIMIENTO

Tengo mucho que agradecer sobre todo al Dios todopoderoso por ubicarme en el trabajo que tengo donde puedo ayudar a muchas personas que necesitan del servicio de este humilde servidor

Cuando se emprende un nuevo camino dando todo no faltara aquellas personas que una vez llegada a la meta diran que eso fue facil que tuviste mas oportunidades que ellos que a ti si te facilitan todo etc te trataran de convencer de que su esfuerzo fue innecesario pero la mayor satisfaccion que te llevas es la personal de saber que ante las adversidades presentadas en tu camino triunfaste y que esto es solo apenas el comienzo de un largo caminar agradeciendo ante todo a Dios y las personas que me apoyaron de forma incondicional creyendo en mi desde el principio si dudar de la capacidad de mi persona todos mis compañeros de estudio sabemos en carne propia lo que pasamos en el transcurrir de la maestria y agradezco a ellos por darme su apoyo y mantenernos unidos que todos tuvimos que poner el mayor esfuerzo en nuevas experiencias donde al haber de todas las areas unos se destacaban mas que en otras y al final todos aportabamos agradezco a mis profesores mis jefas todos los que estuvieron alli siempre espero lograr el objetivo de servir a la salud publica y no defraudarlos donde dare mi aporte sobre todo a la poblacion pediatria que es el lugar donde me desenvuelvo

Al final aprendi que lo mas importante es el trabajo en equipo donde muchas disciplinas se unen para brindar un aporte de forma integral y debemos seguir profesando esa manera de trabajar donde todos somos importantes

**INDICE GENERAL**

<b>Hoja de aprobacion</b>	<b>II</b>
<b>Dedicatoria</b>	<b>III</b>
<b>Agradecimiento</b>	<b>V</b>
<b>Indice General</b>	<b>VII</b>
<b>Indice de Tablas</b>	<b>IX</b>
<b>Indice de Graficas</b>	<b>XI</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>XIII</b>
<b>1 Resumen</b>	<b>1</b>
<b>2 Summary</b>	<b>3</b>
<b>3 Introduccion</b>	<b>5</b>
<b>4 Fundamentacion Teorica</b>	<b>14</b>
<b>5 Hipotesis</b>	<b>44</b>
<b>6 Objetivo general</b>	<b>45</b>
<b>7 Objetivos especificos</b>	<b>45</b>
<b>8 Diseño Metodologico</b>	<b>46</b>
<b>9 Area de Estudio</b>	<b>46</b>
<b>10 Tipo de estudio y diseño</b>	<b>46</b>
<b>11 Universo y muestra</b>	<b>48</b>
<b>12 Definicion de casos y controles</b>	<b>48</b>
<b>13 Criterios de inclusion casos</b>	<b>49</b>
<b>14 Criterios de exclusion de casos</b>	<b>49</b>

<b>15</b>	<b>Criterios de inclusion controles</b>	<b>49</b>
<b>16</b>	<b>Criterios de exclusion de controles</b>	<b>49</b>
<b>17</b>	<b>Definicion y medicion de variables</b>	<b>50</b>
<b>18</b>	<b>Variable dependiente</b>	<b>50</b>
<b>19</b>	<b>Variables independientes</b>	<b>50</b>
<b>20</b>	<b>Plan de analisis de los resultados</b>	<b>52</b>
<b>21</b>	<b>Metodos y modelos de analisis de los datos</b>	<b>52</b>
<b>22</b>	<b>Resultados y Discusion</b>	<b>54</b>
<b>23</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>84</b>
<b>24</b>	<b>Recomendaciones</b>	<b>86</b>
<b>25</b>	<b>Consideraciones eticas</b>	<b>87</b>
<b>26</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>89</b>
<b>27</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>95</b>
<b>28</b>	<b>Cronograma</b>	<b>104</b>
<b>29</b>	<b>Presupuesto</b>	<b>105</b>



## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	<b>Pacientes que desarrollaron bacteriemia por K pneumoniae segun sexo, de la Sala de neonatologia del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel , 2012-2016</b>	<b>54</b>
<b>Tabla 2</b>	<b>Promedio y desviacion estandar de los pesos de los pacientes que desarrollaron bacteriemia por K pneumoniae, segun peso en la sala de neonatologia del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel 2012 2016</b>	<b>55</b>
<b>Tabla 3</b>	<b>Promedio y desviacion estandar de la edad de los pacientes que desarrollaron bacteriemia por K pneumoniae, casos y controles de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel 2012 2016</b>	<b>57</b>
<b>Tabla 4</b>	<b>Promedio y desviacion estandar de dias de estancia de los pacientes que desarrollaron bacteriemia por K pneumoniae, casos y controles de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel 2012 2016</b>	<b>59</b>
<b>Tabla 5</b>	<b>Factores de riesgo estudiados para buscar la asociacion por bacteriemia por Klebsiella pneumoniae BLEE, en la Sala de Neonatologia del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel 2012 2016</b>	<b>60</b>
<b>Tabla 6</b>	<b>Pacientes que desarrollaron bacteriemia por K pneumoniae, segun larga estancia hospitalaria en la sala de neonatologia del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel 2012 2016</b>	<b>61</b>

**Tabla 7 Pacientes que desarrollaron bacteriemia por K pneumoniae, segun infeccion del tracto urinario en la sala de neonatologia del Hospital del**

**Niño Dr Jose Renan Esquivel 2012 2016 64**

**Tabla 8 Pacientes que desarrollaron bacteriemia por K pneumoniae, segun la presencia o no de procedimientos invasivos en la sala de**

**neonatalogia del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel , 2012 2016 66**

**Tabla 9 Pacientes que desarrollaron bacteriemia por K pneumoniae, segun cirugia durante la hospitalizacion en la sala de neonatologia del**

**Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel 2012 2016 72**

**Tabla 10 Pacientes que desarrollaron bacteriemia por K pneumoniae segun uso de esteroides en la sala de neonatologia del Hospital del Niño**

**Dr Jose Renan Esquivel 2012 2016 74**

**Tabla 11 Pacientes que desarrollaron bacteriemia por K pneumoniae segun exposicion previa a los antibioticos en la Sala de Neonatologia del**

**Hospital del Niño “Dr Jose Renan Esquivel 2012 2016 76**

**Tabla 12 Analisis de Factores de riesgo asociados a bacteriemia por K pneumoniae BLEE segun el uso o no de procedimientos invasivos 96**

**Tabla 13 Analisis de Factores de riesgo asociados a bacteriemia por K pneumoniae BLEE, segun uso de terapia antimicrobiana, sin incluir la terapia empirica 97**

**Tabla 14 Analisis de factores de riesgo asociados a bacteriemia por K pneumoniae BLEE, segun uso de terapia empirica 98**

## INDICE DE GRAFICAS

<b>Grafica 1</b>	<b>Pacientes que desarrollaron bacteriemia por <i>K pneumoniae</i>, de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Jose Renan Esquivel , segun peso</b>	<b>2012</b>
<b>2016</b>		<b>55</b>
<b>Grafica 2</b>	<b>Pacientes que desarrollaron bacteriemia por <i>K pneumoniae</i> de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Jose Renan Esquivel , segun edad</b>	<b>2012</b>
<b>2016</b>		<b>56</b>
<b>Grafica 3</b>	<b>Pacientes que desarrollaron bacteriemia por <i>K pneumoniae</i> de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Jose Renan Esquivel segun dias de estancia</b>	<b>2012-</b>
<b>2016</b>		<b>58</b>
<b>Grafica 4</b>	<b>Pacientes que desarrollaron bacteriemia por <i>K pneumoniae</i> casos y controles de la Sala de Neonatologia del Hospital del niño Jose Renan Esquivel segun exposicion previa a los antibioticos</b>	<b>2012</b>
<b>2016</b>		<b>76</b>
<b>Grafica 5</b>	<b>Pacientes que desarrollaron bacteriemia por <i>K pneumoniae</i>, casos y controles de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Jose Renan Esquivel , segun sexo</b>	<b>2012</b>
<b>2016</b>		<b>99</b>

**Grafica 6 Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K pneumoniae*,  
casos y controles de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Jose  
Renan Esquivel , segun larga estancia hospitalaria 2012  
2016 99**

**Grafica 7 Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K pneumoniae*,  
casos y controles de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Jose  
Renan Esquivel , segun infeccion del tracto urinario 2012  
2016 100**

**Grafica 8 Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K pneumoniae*,  
casos y controles de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Jose  
Renan Esquivel , segun la presencia de procedimientos invasivos 2012  
2016 100**

**Grafica 9 Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K pneumoniae*,  
casos y controles de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Jose  
Renan Esquivel , segun cirugia durante la hospitalizacion 2012  
2016 101**

**Grafica 10 Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K pneumoniae*  
casos y controles de la sala de neonatologia del Hospital del Niño Jose  
Renan Esquivel , segun uso de esteroides 2012  
2016 101**

### **Abreviaturas utilizadas**

**BLEE** Betalactamasa de espectro extendido

**CLSI** Clinical and Laboratory Standards Institute

**CIM** Concentracion inhibitoria Minima

**N/A** No aplica

**OR** Odds ratio

**PFGE** Pulsed Field Gel Electroforesis (Electroforesis en gel de campo pulsado)

**MYSTIC** Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection

(Programa de vigilancia al Meropenem)

**MRSA** Staphylococcus aureus meticilino resistente

**IAAS** Infecciones asociadas a la atencion de la salud

**IC** Intervalo de confianza

**ITU** Infecciones del tracto urinario

**SMART** Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (Estudio para el monitoreo de las tendencias de resistencia a los antibioticos)

**SBPC** Concentracion de punto de corte sensible

**UCI** Unidad de Cuidados Intensivos

**UCIN** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

## 1 Resumen

Las cepas productoras de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) representan un importante problema de salud pública ya que son resistentes a la mayoría de los antimicrobianos de primera elección como lo son los betalactámicos incluidos las cefalosporinas de tercera generación. Las infecciones causadas por estos microorganismos complican las opciones de terapia antimicrobiana y tiempo de tratamiento. Además, los pacientes infectados con bacterias productoras de BLEE pueden tener una mayor tasa de mortalidad, requerir estancias hospitalarias más prolongadas, ser pacientes con enfermedades más graves y haber recibido más antibióticos que los pacientes que no están infectados con cepas productoras de BLEE.

En la sala de neonatología del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, las bacteriemias ocupan un 48.1% del resto de las infecciones, donde el 57% de estas infecciones son producidas por bacilos Gram negativos y de ese porcentaje 13.2% corresponde a *Klebsiella pneumoniae*.

El estudio consiste en determinar factores de riesgo asociados a la bacteriemia por *K. pneumoniae* BLEE en la sala de Neonatología del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, año 2012-2016.

Se utilizó un diseño de estudio de casos y controles. El grupo de casos estará compuesto por pacientes de los cuales se aislaron cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE (el grupo de *K. pneumoniae* BLEE). En el grupo de controles se utilizará *K. pneumoniae* no productora de BLEE (*K. pneumoniae* no BLEE).

Durante el periodo de estudio 187 pacientes fueron diagnosticados con bacteriemia. Cuatro pacientes fueron excluidos por no encontrarse el expediente en registros medicos. De estos 101 (54%) fueron identificados como bacteriemias por *K pneumoniae* BLEE donde se eliminaron 15 casos generandose numeros aleatorizados con la funcion de Excel aleatorio. Los numeros aleatorios que no salieron se dejaron fuera del estudio para ajustarlos con los controles *K pneumoniae* no BLEE a la proporcion 1:1.

Se encontro relacion estadistica altamente significativa al nivel del 5% segun la exposicion previa a los antibioticos. El OR se determino en 4.032. Es decir que un paciente que este expuesto a los antibioticos totales (Amicacina, gentamicina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, meropenem, ciprofloxacina, clindamicina, oxacilina, vancomicina, piperacilina/tazobactam) esta 4.0 veces mas predispuesto a adquirir una bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE.

La terapia antimicrobiana es el factor de riesgo mas fuerte asociado a bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE. Por lo tanto implementar un programa de prevencion y control de infecciones es vital para garantizar el buen uso de los antibioticos.

## 2 Summary

Extended spectrum  $\beta$  lactamase (ESBL) producing strain they represent an important problem of public health since they are resistant to the majority of the antimicrobial ones of the first choice(election) since they it are the betalactamicos included the cefalosporinas of third generation The infections caused by these microorganisms complicate the options of antimicrobial therapy and time of treatment In addition the patients infected with ESBL s producing bacteria can have a major rate of mortality need more long hospitable stays be patients with more serious diseases and have received more antibiotic than the patients that they are not infected by ESBL s producing vine stocks

In the room of neonatology of the Hospital of the Child Dr Jose Renan Esquivel the bacteriemias occupy 48.1 % of the rest of the infections where 57 % of these infections is produced by bacilli negative Gram and of this percentage 13.2 % corresponds(fits) to *Klebsiella pneumoniae*

The study consists of determining factors of risk associated with the bacteremia for *K. pneumoniae* ESBL in the room of Neonatology of the Hospital of the Child Dr Jose Renan Esquivel year 2012-2016

There was in use a design of study of cases and controls The group of cases will be composed by patients of which there isolated vine stocks of *K. pneumoniae* producers of ESBL (the group of *K. pneumoniae* ESBL) In the group of controls there will be in use *K. pneumoniae* not producer of ESBL (*K. pneumoniae* not ESBL)

During the period of study 187 patients were diagnosed with bacteremia Four



patients were excluded for not being the process in medical records. Of these 101 (54 %) was identified like bacteriemias for *K. pneumoniae* ESBL where 15 cases were eliminated there being generated numbers randomized with the function of random Excel. The random numbers that did not go out were left out of the study then ESBL fitted with the controls *K. pneumoniae* not to the proportion 1:1.

One found statistical highly significant relation at the level of 5 % according to the exhibition before the antibiotics. The OR decided in 4.032. It is to say that a patient that this one exposed to the total antibiotics (Amikacin, gentamicin, ampicillin, ampicillin/sulbactam, meropenem, ciprofloxacin, clindamycin, oxacilina, vancomycin, piperacillin/tazobactam) is 4.0 more biased to acquire a bacteremia for *K. pneumoniae* ESBL.

The antimicrobial therapy is the strongest factor of risk associated to bacteremia for *Klebsiella pneumoniae* BLEE, therefore to implement a program of prevention and control of infections is vital to guarantee the good use of the antibiotics.

### 3 Introduccion

La prevalencia de enterobacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE) estan aumentando en todo el mundo(Gurntke et al 2014) En Europa y Estados Unidos el numero de infecciones del torrente sanguineo causadas por cepas productoras de BLEE de la familia *Enterobacteriaceae* va en aumento y esta tendencia tiene un impacto significativo en los resultados clinicos como la fallas terapeuticas las tasas de mortalidad y los costos hospitalarios(Tumbarello et al 2006) La mayor prevalencia de *K pneumoniae* BLEE de todo el mundo se ha observado en America Latina En Mexico la mayoria de *K pneumoniae* BLEE se ha reportado que causa brotes en unidades de cuidados intensivos neonatales(Mosqueda Gomez et al 2008) Los bacilos gram negativos son la principal causa de infeccion del torrente sanguineo en los hospitales panameños con el aumento de la incidencia de bacterias productoras de BLEE son unas de las mas comunes infecciones bacterianas graves en niños hospitalizados y causantes de la mayor morbilidad y mortalidad(Larru et al 2016)

Desde la descripcion inicial de la produccion de BLEE por *K pneumoniae* en 1983 las cepas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido han sido cada vez mas reconocidas (Tumbarello et al 2006) Por tanto es importante identificar los factores de riesgo de las infecciones por patogenos que producen BLEE para desarrollar estrategias efectivas que limiten estas infecciones(Kang et al 2004) Se han realizado varios ensayos con estos patogenos productores de BLEE pero los estudios de *K pneumoniae* BLEE en niños aisladas del torrente sanguineo son limitados

Varios informes han sugerido que infecciones por microorganismos productores de BLEE afectan el resultado clínico. La mayoría de estos estudios han incluido pacientes con infecciones por *Escherichia coli* así como *K pneumoniae*. Sin embargo, existen diferencias clínicas y epidemiológicas entre las infecciones por *K pneumoniae* y *E coli* en relación con la virulencia y los resultados clínicos. Además, hay poca información sobre los resultados del tratamiento en los casos de bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE (Kang et al 2004).

Es importante señalar que en la institución de estudio las cepas productoras de BLEE representan un importante problema de salud pública ya que son resistentes a la mayoría de los antimicrobianos de primera elección como lo son los betalactámicos, incluidos las cefalosporinas de tercera generación. Las infecciones causadas por estos microorganismos complican las opciones de terapia antimicrobiana y tiempo de tratamiento. Además, los pacientes infectados con bacterias productoras de BLEE pueden tener una mayor tasa de mortalidad, requerir estancias hospitalarias más prolongadas, ser pacientes con enfermedades más graves y haber recibido más antibióticos que los pacientes que no están infectados con cepas productoras de BLEE (Ramphal & Ambrose 2016).

Se requiere un estudio en profundidad de los patrones clínico epidemiológicos en las bacteriemias por *K pneumoniae* BLEE que permita estructurar protocolos tanto para prevenir la diseminación de la resistencia por BLEE como para mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento.

La determinación de los factores de riesgo que inciden en la infección es fundamental para poder identificar a la población diana a beneficiar con la implementación de posibles medidas de prevención y soporte. En la República de Panamá no hay estudios epidemiológicos que describan las características de la bacteriemia en la población a estudiar y de los factores de riesgo asociados a su desarrollo.

Con el uso generalizado de las cefalosporinas de espectro extendido en todo el mundo, las cepas que producen BLEE se han detectado en todos los continentes habitados. Estas enzimas se encuentran más comúnmente en *K pneumoniae* pero se encuentran cada vez más en *E coli*, *Proteus mirabilis* y otros bacilos gram negativos. La aparición y propagación de cepas productoras de BLEE han dado lugar a preguntas sobre el tratamiento óptimo para las infecciones causadas por cepas productoras de BLEE. Aunque muchos informes han descrito brotes de infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE, hasta ahora no se ha llevado a cabo ningún estudio prospectivo aleatorizado del tratamiento de infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE (Kim et al 2002).

La resistencia bacteriana es un problema antiguo pero de gran actualidad, ya que en un marco finito en cuanto al número de nuevas moléculas de antibiótico disponibles en el mercado, la presencia de microorganismos multirresistentes es cada vez más frecuente. *K pneumoniae* es el microorganismo gram negativo más frecuentemente implicado en bacteriemias hospitalarias, y el aislamiento de cepas productoras de BLEE se sitúa en torno al 48 % en la Unidad de Cuidados

Intensivos Neonatales (UCIN) Las infecciones por *K pneumoniae* BLEE han experimentado importantes cambios epidemiológicos en los últimos tiempos y actualmente la atención se centra en el aumento de infecciones y colonizaciones en pacientes procedentes del nosocomio sobre todo en relación con instituciones sanitarias

El papel de estas enzimas como factor de virulencia que aumente por sí mismo la adquisición de bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE en pacientes con factores de riesgo definidos no queda claro. La principal repercusión clínica de las BLEE parece ser la mayor frecuencia con la que estos pacientes con infecciones graves reciben un tratamiento empírico inadecuado de ahí la importancia de identificar que factores predicen la presencia de una cepa con BLEE para poder ofrecer un tratamiento adecuado lo antes posible. En cuanto a las medidas de control de la diseminación de BLEE la eficacia del aislamiento de contacto y la actuación frente a pacientes colonizados por *K pneumoniae* con BLEE no están claras pero es incuestionable la necesidad de implementar un uso correcto y responsable de los antibióticos para evitar la expansión de cepas resistentes.

La comprensión de la epidemiología y los patrones de resistencia a fármacos en infecciones del torrente sanguíneo en niños hospitalizados es fundamental para dirigir adecuadamente la prescripción antimicrobiana empírica y guiar las estrategias que limiten la resistencia a los antimicrobianos (Larru et al 2016). La razón por que elegir pacientes con bacteriemia como la población de estudio es evitar la dificultad para diferenciar la infección y la colonización.

Segun el informe de las infecciones asociadas a la atencion en salud (IAAS) 2015 del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel se aislaron un total de 627 germen es de diferentes focos de infeccion de estos un 57% correspondio a bacilos Gram negativo destacandose *K pneumoniae* BLEE y no BLEE seguido por *Escherichia coli* BLEE *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens* *Acinetobacter baumannii* *E coli* no BLEE Un 20 % correspondio a bacterias Gram positivas (*Enterococcus spp* estafilococos coagulasa negativos *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* met icilino resistente SAMR) un 22% correspondio a hongos (*Candida albicans* *Candida parapsilosis* *Candida tropicalis* y *Candida spp*) y 1% a virus (Virus sincitial respiratorio Rinovirus Parainfluenza)

En la sala de neonatologia del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel las bacteriemias ocupan un 48 1% del resto de las infecciones donde el 57% de estas infecciones son producidas por bacilos gram negativos y de ese porcentaje 13 2% corresponde a *K pneumoniae*

La tasa de mortalidad se asocia evidentemente con la eleccion empirica inadecuada de antibioticos para las bacterias BLEE Los antibioticos del grupo de los carbapenem son los farmacos de eleccion para el tratamiento de la infeccion por *K pneumoniae* BLEE pero este tipo de medicamentos no siempre se utiliza como primera opcion en el tratamiento empirico de la infeccion temprana en los paises en desarrollo La restriccion inadecuada de los carbapenem por algunos programas de control de infecciones puede estar asociada con el aumento de la mortalidad(Francisco Tuon Kruger Terreri Penteado Filho & Gortz 2011)

Teniendo en cuenta factores de riesgo entre los pacientes con bacteriemia de cepas *K pneumoniae* BLEE y cepas *K pneumoniae* no BLEE en este estudio se evaluarán estos en pacientes con infección del torrente sanguíneo causado por *K pneumoniae* en el Hospital de Niño José Renán Esquivel con una alta incidencia de este microorganismo en el año 2016 las infecciones del torrente sanguíneo ocuparon una proporción de 78.49% del total de las IAAS en Neonatología además *K pneumoniae* mostró un 18.82% del total de las IAAS

La *K pneumoniae* es particularmente peligrosa por estar asociada a plásmidos estos plásmidos pueden ser intercambiados por una variedad de bacterias estas enzimas confieren resistencia a las penicilinas cefalosporinas y aztreonam. Además su presencia en las bacterias se ha asociado con resistencia a otras clases de antibióticos incluidos fluoroquinolonas aminoglucósidos trimetoprima/sulfametoxazol y combinaciones de betalactámicos/inhibidores betalactámicos. Por lo tanto los organismos productores de BLEE a menudo poseen un fenotipo de resistencia múltiple a fármacos. Además esta resistencia en ciertas bacterias gram negativas se ha asociado con una mayor mortalidad duración de la hospitalización y costos hospitalarios pocos estudios han examinado directamente el impacto específico de la producción de BLEE en los resultados de paciente. Las bacterias productoras de BLEE se ha vuelto cada vez más frecuentes en los últimos años su detección por parte del laboratorio de microbiología sigue siendo laborioso y costoso además de que los resultados de sensibilidad de los cultivos a menudo se retrasan. Por otra parte el control de la propagación de BLEE puede requerir grandes esfuerzos y abundantes recursos.

Ademas las opciones de tratamiento para las infecciones por bacterias BLEE son limitadas y con frecuencia son retenidas a la terapia antimicrobiana empirica La cuantificacion del efecto de la produccion de BLEE es importante para los medicos personal de laboratorio y administradores de hospitales para la toma de decisiones con respecto a la utilizacion de recursos(Schwaber et al 2006 Tumbarello et al 2006)

La mayoría de los informes publicados sobre los brotes causados por microorganismos resistentes a las cefalosporinas de espectro extendido contiene informacion limitada acerca de la terapia que se usa para el tratamiento de infecciones del torrente sanguineo causadas por *K pneumoniae* productoras de BLEE Recientemente los intentos mas sistematicos se han hecho para mirar los resultados clinicos de bacteriemia causada por cepas de *K pneumoniae* productoras de BLEE o las eficacias terapeuticas de los tratamientos para la bacteriemia causada por cepas de *K pneumoniae* BLEE(Kim et al 2002)

Hay medidas de resultado adicionales que son de importancia para evaluar el impacto de las infecciones por microorganismos resistentes Se encontro que la infeccion por *K pneumoniae* BLEE se asocio con una duracion significativamente mas larga de estancia en el hospital y el aumento de los gastos del hospital que infecciones por microorganismos sensibles Estos resultados sugieren que incluso si las infecciones debidas a microorganismos productores de BLEE tienen poco impacto sobre la mortalidad global su impacto en el precio todavia puede ser de gran importancia(Lautenbach Patel Bilker Edelstein & Fishman 2001)



Las infecciones intrahospitalarias son causas importantes de morbilidad y mortalidad y representan un grave problema de seguridad de los pacientes con un estimado de 2 millones de casos que ocurren anualmente en los Estados Unidos. Se han estimado los costos hospitalarios de estas infecciones exceden los \$ 5 9 mil millones de dolares. Además, las infecciones asociadas a la atención de los cuidados de la salud son frecuentemente causadas por patógenos resistentes a múltiples fármacos, lo que aumenta aún más los costos, la morbilidad y la mortalidad (Stone et al 2003).

Hasta la fecha, no ha habido una evaluación sistemática encontrada de los costos atribuibles y la duración de la estancia asociada con un brote de producción de *K pneumoniae* en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (Stone et al 2003).

Otros investigadores han tratado de determinar los gastos incrementales del hospital de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en general, así como infecciones específicas, incluyendo herida quirúrgica, infección asociada a sonda urinaria y las infecciones del torrente sanguíneo. De 1990 a 2000, la infección asociada a la asistencia sanitaria más costosa fue la infección del torrente sanguíneo, con un costo medio reportado de \$ 38 000 por paciente. Infecciones asociadas al cuidado de la salud como las respiratorias, heridas vasculares e infecciones del sistema nervioso central en un costo por unidad de cuidados intensivos pediátricos, en promedio \$ 32 040 por paciente (Stone et al 2003).

La informacion analizada por este estudio sera proporcionada a las autoridades del hospital para que tomen decisiones que sean utilizadas en el desarrollo de estrategias efectivas para limitar las infecciones por *K pneumoniae* BLEE de manera coordinada con el departamento de Epidemiologia Laboratorio de Microbiologia Clinica el Servicio de Salud Ocupacional Enfermeria Servicio de limpieza terapia respiratoria la administracion del hospital Infecciones asociadas a la atencion en salud Neonatologia entre otras del Hospital del Niño Jose Renan Esquivel basado en datos de los factores de riesgo asociados a bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE En el futuro estos estudios documentados y datos actualmente emergentes se deben utilizar para determinar mas claramente la importancia clinica de las infecciones causadas por *K pneumoniae* BLEE y desarrollar guias de consenso para mejorar los esfuerzos de gestion

Conciencia de los cambios de patrones de resistencia bacteriana y una comprension de los factores de riesgo para la infeccion por BLEE puede mejorar la eficacia de los protocolos empiricos de tratamiento en este contexto la estrecha colaboracion entre los medicos microbiologos clinicos y consultores en enfermedades infecciosas debe producir significativos efectos positivos

Un reto importante al seleccionar un regimen empirico es elegir un agente que tenga actividad adecuada contra el(los) organismo(s) infectante(s) Opciones empiricas de antibioticos deben individualizarse en base a antibiogramas institucionales que tienden a ser muy diferentes de un hospital a otro de una ciudad u otra ciudad y de un pais a otro pais

#### 4 Fundamentacion Teorica

*K pneumoniae* es un patogeno importante que causa infecciones del tracto urinario (ITU) neumonias infecciones intraabdominales y la bacteriemia primaria en pacientes inmunocomprometidos hospitalizados con enfermedades graves subyacentes. De las bacterias gram negativas implicadas en las infecciones del torrente sanguineo *K pneumoniae* es solo superada por *E coli*. Tambien se han reportado infecciones por *K pneumoniae* adquiridas en la comunidad. Durante las ultimas dos decadas las cefalosporinas de amplio espectro incluidos antibioticos oxymino betalactamicos se han utilizado en todo el mundo y las cepas que producen betalactamasa de espectro extendido resistentes a los antibioticos han surgido entre las enterobacterias principalmente la *E coli* y *K pneumoniae* (Cheol In et al 2004 Kim et al 2002).

En los patogenos gram negativos la produccion de BLEE sigue siendo el factor mas importante que contribuye a la resistencia a los betalactamicos. Las betalactamasas son enzimas bacterianas que inactivan los antibioticos betalactamicos por hidrolisis lo que resulta en compuestos ineficaces. Un grupo de BLEE tienen la capacidad de hidrolizar y causar resistencia a varios tipos de antibioticos betalactamicos nuevos incluidos las de espectro extendido o cefalosporinas de tercera generacion (por ejemplo cefotaxima ceftriaxona ceftazidima) monobactam (aztreonam) pero no a las cefamicinas (cefoxitina cefotetan) y cabapenem (ertapenem imipenem meropenem). Los organismos que producen BLEE siguen siendo una causa importante de fracaso del tratamiento con cefalosporinas y tienen graves consecuencias para el control de

las infecciones. Que los laboratorios de microbiología clínica detecten y reporten los microorganismos productores de BLEE es de mucha importancia (Pitout & Laupland 2008)

El bajo nivel de resistencia de *K pneumoniae* a amino y caboxipenicilinas se debe a la producción de una penicilinasa ácido clavulánico susceptible cromosómicamente modificada (tipo SHV 1). De alto nivel de resistencia a la penicilina y la reducción de la sensibilidad a las cefalosporinas de espectro reducido está relacionado con la producción del plásmido betalactámico adquirido generalmente de tipo TEM 1, TEM 2 o SHV 1, mientras que la sobreproducción de una penicilinasa es responsable de la resistencia a amoxicilina, ácido clavulánico y cefalotina (Tumbarello et al 2006).

Aunque BLEE se ha detectado en muchas especies de gram negativos, *K pneumoniae* sigue siendo el productor más frecuente de estas enzimas, dado que los genes de BLEE se encuentran en grandes plásmidos que contienen también otros genes de resistencia antimicrobiana. Las bacterias BLEE también pueden ser resistentes a los aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol y/o sulfonamidas, y las cepas de *K pneumoniae* BLEE son más propensas a ser resistentes a las fluoroquinolonas que sus contrapartes no productoras de BLEE. Recientemente, el aislamiento de cepas multirresistentes de *K pneumoniae* BLEE se han encontrado cada vez más comunes, especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y otras áreas del hospital de alto riesgo (Tumbarello et al 2006).

La enzima BLEE es mediada por plásmidos de betalactamasa que confieren resistencia a oximino cefalosporinas y monobactam. En la mayoría de los casos

son el resultado de mutaciones que afectan a los genes clasicos de betalactamasa tipo TEM 1 TEM 2 y SHV 1 aunque excepciones a esta regla (por ejemplo betalactamasa CTX-M) es cada vez mas comun(Linkin et al 2004) La mayoria de BLEE se puede dividir en tres grupos TEM SHV y los tipos CTX M *K pneumoniae* y *E coli* siguen siendo los principales microorganismos productores de BLEE aislados en todo el mundo pero estas enzimas tambien se ha identificado en varios miembros de la familia Enterobacteriaceae y en ciertos bacilos gram negativo no fermentadores Un informe reciente de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de America aparece la *Klebsiella spp* y *E coli* productora de BLEE como uno de los seis microorganismos resistentes a los medicamentos a los que se necesitan con urgencias nuevas terapias(Pitout & Laupland 2008)

Los plasmidos que llevan genes de BLEE se ha demostrado que son capaz de transferir por conjugacion in vitro y en algunos casos los analisis de plasmidos han determinado que diferentes especies bacterianas llevaban el mismo plasmido Esto sugiere que incluso en multiples especies de enterobacterias haya brotes por cepas productoras de BLEE la transmision persona a persona puede seguir siendo relevante(Linkin et al 2004)

Prueba de estudio de recopilacion de informacion de sensibilidad anual a Meropenem (MYSTIC por sus siglas en ingles) describe un panorama diferente en America del Norte Asia y Europa (Norte y Sur) donde se señala que el 58% de las cepas de *Klebsiella* eran productoras de BLEE En un estudio SMART con

solo el 17% de *Klebsiella spp* son productoras de BLEE(Tuon Kruger Terreri Penteado filho & Gortz 2011)

Es un estudio alrededor del 30% de los aislados examinados eran productores de BLEE Muchas BLEE son formas mutantes de las beta lactamasas codificadas por genes TEM 1 TEM 2 o SHV 1 aunque las enzimas CTX M se reportan con mayor frecuencia(Tumbarello et al 2006) En un estudio el 58% de las cepas de *Klebsiella* eran productoras de BLEE Marra et al encontro una tasa similar que muestra que 52% de *K pneumoniae* BLEE en otro hospital brasileño(Tuon et al 2011) La prevalencia de BLEE entre los aislados recuperados de los pacientes de la UCI varia entre 9% y 59% Se cree que las variaciones geograficas en que estas cifras estan relacionadas con las practicas locales de esquemas antimicrobianos y politicas de control de la infeccion pero tambien pueden reflejar la diligencia de los microbiologos en la identificacion de aislamientos con estas enzimas En este estudio mas de la mitad (56%) de los aislados eran *K pneumoniae* BLEE(Tumbarello et al 2006)

En otro estudio los microorganismos productores de BLEE tenian una prevalencia del 92% entre las enterobacterias La proporcion de cepas productoras de BLEE fue mayor en los aislamientos del torrente sanguineo seguida de la infeccion del tracto urinario aislamientos respiratorios(Nakai et al 2016)

En un hospital que sirve como un centro de referencia terciario en Corea la alta prevalencia de la produccion de BLEE puede explicarse en parte por el hecho de que la mayoria de los productores de BLEE eran nosocomial en origen Cuando

se analizan por año de aislamiento la prevalencia de la producción de BLEE fue casi el mismo en todo el periodo de estudio lo que sugiere que las cepas productoras BLEE (sobre todo TEM 52 y SHV 2a) ya eran endémicas en el hospital antes de 1993. La amplia diversidad de los patrones de pulsados de electroforesis en gel del inglés Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) de las cepas productoras de BLEE también indican que las cepas productoras de BLEE eran endémicas en el hospital y que esto era debido a la difusión de los plásmidos en lugar de la propagación clonal de organismos resistentes a pesar de que no se analizaron los plásmidos (Kim et al 2002).

En otro escrito una característica fue la alta prevalencia de adquisición de BLEE en neonatos (56.7%) y la gran proporción de colonizado a infectado (16.1). La probabilidad de colonización por patógenos hospitalarios en incrementos de las UCI con el tiempo: el 40% de los bebés son colonizados a los 10 días y casi el 90% son colonizados después de un mes. Una tasa similar de adquisición de *K pneumoniae* BLEE se observó con respecto a este estudio (Pessoa Silva et al 2003).

Se observó que el 44.31% (n = 74) de la *K pneumoniae* aislados eran productores de BLEE (Shaikh Fatima Shakil & Rizvi 2015).

La prevalencia de resistencia a cefalosporina de tercera generación en *K pneumoniae* en pacientes de unidades de cuidados intensivos en promedio fue cerca de 14%. Por ejemplo, en un hospital de Brooklyn NY, el 34% de las cepas *K pneumoniae* eran BLEE. Otro estudio publicado por Paterson et al. mostró que el 30.8% de todos los episodios de bacteriemia nosocomiales y el 43.5% de las

adquiridas en cuidados intensivos se debían a microorganismos productores de BLEE (Mendelson et al 2005)

La presencia de BLEE complica la elección de antibióticos especialmente en pacientes con infecciones graves tales como bacteriemia. La razón de esto es que las bacterias productoras de BLEE son a menudo multirresistentes y los aislados productores de CTX-M son co-resistentes a las fluoroquinolonas. Los antibióticos que se utilizan regularmente para el tratamiento empírico de las infecciones graves de aparición en la comunidad como las cefalosporinas de tercera generación (ejemplo cefotaxima, ceftriaxona) a menudo no son eficaces contra las bacterias BLEE. Esta resistencia a múltiples fármacos tiene implicaciones importantes para la selección de regímenes de terapia empírica adecuada (Pitout & Laupland 2008).

La terapia empírica es la prescrita en el momento cuando una infección se diagnostica clínicamente mientras que los resultados de los cultivos y los perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos se esperan. Múltiples estudios muestran un amplio panorama de síndromes clínicos y los microorganismos que han demostrado que la falta o retraso en los resultados de una terapia antimicrobiana adecuada trae como consecuencia un resultado adverso en cuanto a la mortalidad así como también es el caso de las infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE (Pitout & Laupland 2008).

La siguiente interrogante que rodea la terapia de infecciones por microorganismos productores de BLEE es que incluso si se selecciona un agente que tiene actividad frente a las bacterias *in vitro* (cuando se analizaron en el



laboratorio) la eficacia clínica en los pacientes no siempre es garantizada. Varios estudios han observado una reducción en el efecto clínico contra las bacterias BLEE con algunos agentes betalactámicos a pesar de ser sensibles *in vitro* mientras que otros estudios han mostrado una buena evolución clínica con las combinaciones de betalactámicos/ inhibidores betalactámicos. Esto es ampliamente aceptado donde se produce como resultado del llamado efecto inoculo que se produce cuando las Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de los antibióticos es mayor (es decir el antibiótico pierde actividad) con el aumento de tamaño inoculo (o número) de las bacterias ensayadas. Este efecto de ha descrito para las cefalosporinas las combinaciones de betalactámicos/inhibidores betalactámicos (ejemplo Piperacilina/tazobactam) y en menor medida con las quinolonas (Pitout & Laupland 2008).

Las cefamicinas incluidos cefoxitina y cefotetan son estables a la hidrólisis por Enterobacteriaceae productoras de BLEE. Sin embargo existe una renuencia general a utilizar estos agentes debido a la relativa facilidad por el cual algunos aislamientos pueden disminuir la expresión de proteínas de membrana externa creando de este modo la resistencia a estos agentes durante la terapia.

No hay datos certeros disponibles publicados de la eficacia clínica de temociclina y agentes nuevos como la tigeciclina. Como resultado de estas principales preocupaciones los carbapenem incluidos imipenem meropenem y ertapenem han llegado a ser ampliamente reconocidos como la clase de fármaco de primera elección para el tratamiento de infecciones graves causadas por enterobacterias productoras de BLEE. Estos agentes son muy estables a la

hidrolisis por bacterias BLEE se distribuyen en los tejidos del cuerpo en concentraciones elevadas y no hay efecto inoculo. Las desventajas potenciales de su uso incluyen alto costo, la necesidad que la ruta sea por administracion parenteral y amplio espectro de actividad que puede promover las infecciones por levaduras, ademas de bacterias con la seleccion potencial de variantes resistentes a cabapenam (Pitout & Laupland, 2008).

Los tipos de BLEE predominantes varian geograficamente. En los Estados Unidos, la mayoria de los brotes hospitalarios se han debido a beta lactamasas TEM mutantes producidos por *K pneumoniae*, en particular TEM 12, TEM 10 y TEM-26. Estudios recientes de las infecciones relacionadas con los hospitales en los Estados Unidos han señalado que SHV 4 y SHV 5 se estan convirtiendo en los tipos predominantes de BLEE encontradas en los aislados nosocomiales de *K pneumoniae*. En Alemania, SHV 2 y SHV 5 parece ser el mas predominante, y en Francia, SHV 3, 4, SHV y TEM 3 son mas comunes. SHV 2 esta muy extendida internacionalmente (Kim et al., 2002).

Los tipos de BLEE predominantes fueron TEM-52 y SHV 2a entre las cepas de *E coli* y *K pneumoniae*. Ademas, TEM 88 y CMY 1 BLEE como se identificaron en las cepas de *E coli* y *K pneumoniae*, mientras, SHV 12, TEM 15 y CTX M 14 fueron identificados solo en cepas de *K pneumoniae*. En otros estudios que han analizado los tipos de BLEE en Corea, TEM 52 fue el unico de tipo TEM BLEE identificado, y en contraste con la presente serie, la mas comun SHV BLEE era tipo SHV 12. La identificacion de TEM 15 y TEM 88 en Corea hace posible especular sobre la secuencia evolutiva de BLEE de tipo TEM en Corea, es decir

TEM 15 a TEM 52 y luego a TEM 88 Recientemente hemos identificado el CTX M 14 en aislamientos clínicos de *E coli* y *Shigella sonnei* además de la identificada en *K pneumoniae* Las BLEE de cada una de estas especies tenían las mismas secuencias de aminoácidos lo cual sugiere que esta enzima se difunde en Corea(Kim et al 2002)

Este estudio estimó los costos atribuibles a un brote por *K pneumoniae* productoras de BLEE en una UCIN El exceso de costo debido al brote fue de aproximadamente \$ 350 000 o \$ 16 000 por cada niño infectado o colonizado Esto incluyó \$ 56 000 en costos para el Laboratorio de Microbiología Clínica La pérdida de ingresos al hospital fue casi \$ 110 000 Además los bebés infectados tenían un promedio de 48.5 días de duración en el hospital ya que los neonatos fueron estratificados de una muestra total mientras que los niños en las cohortes de no infectados o colonizados y la cohorte antes del brote tenían más corta duración proporcionando así evidencia de que los patrones de la práctica habitual de la UCIN fueron alterados por el brote(Stone et al 2003)

En contraste con otros informes de América Latina han identificado los factores de riesgo más comunes de infecciones provocadas por bacterias productoras de BLEE pero con una prevalencia mucho menor La propagación y la intensidad de la resistencia a cefalosporinas entre bacterias entericas dependen de varios factores el transporte horizontal y prolongada codificación de plásmidos beta lactamasas tipo SHV 2 y 5 parecen ser la fuente de la cefalosporinasas y a la resistencia a múltiples fármacos(Mosqueda Gomez et al 2008)

Tratamiento antimicrobiano inadecuado inicial se ha demostrado que es mas probable que ocurra una infeccion del torrente sanguineo debido a productores de BLEE Estudios recientes sugieren que el retraso de la terapia adecuada en estos casos puede dar lugar a resultados adversos y la mortalidad aumenta proporcionalmente con la duracion del retraso del tratamiento adecuado Particular atencion se centro en la adecuacion de la terapia antimicrobiana inicial(Tumbarello et al 2007)

Un reto importante a seleccionar un regimen empirico es elegir un agente que tenga actividad adecuada contra el microorganismos infectante Opciones empiricas de antibioticos deben individualizarse en base a antibiogramas institucionales que tienden a ser muy diferentes de un hospital a otro de una ciudad a otra y de un pais a otro(Pitout & Laupland 2008)

Un mayor uso de cefalosporinas de tercera generacion fueron factores de riesgo significativos para la colonizacion o infeccion con enterobacterias productoras de BLEE(Linkin et al 2004)

Los datos del estudio MYSTIC de America del Sur mostraron 52% de la resistencia a cefepima que puede ser un sustituto para el tratamiento contra las cepas BLEE El uso de los antibioticos beta lactamicos que contienen un grupo oximino (cefuroxima cefotaxima ceftriaxona ceftazidima o aztreonam) son factores de riesgo para *K pneumoniae* BLEE Sin embargo el uso previo de cefepima fue un factor de riesgo para bacteriemia por bacterias *K pneumoniae* BLEE Este factor de riesgo no se habia confirmado previamente En algunos hospitales cefepima se utiliza comunmente para el tratamiento de la neumonia

grave comunitaria en la sala de emergencias. El uso de cefepima es un factor de riesgo modificable y la restricción del uso de cefepima podría ser un enfoque para disminuir las *K pneumoniae* BLEE en hospitales (Tuon et al 2011).

Factores tales como el mal uso o el abuso (o incluso el uso apropiado) de los agentes antimicrobianos pueden todos reducir la resistencia de los pacientes a bacterias exógenas, el aumento de riesgo de infecciones cruzadas y la creación de un reservorio ideal para *K pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos (Tumbarello et al 2006).

A pesar de que una serie de investigaciones han demostrado una estrecha asociación entre el uso previo de antibióticos y resistencia a los antibióticos en especies de *Enterobacter spp*, *Staphylococcus aureus* y otros patógenos, tal relación no siempre se ha dilucidado entre la exposición a los antibióticos y la resistencia mediada por BLEE. Como resultado, datos preliminares han identificado tratamiento previo con cefalosporinas de tercera generación como el único factor de riesgo asociado con bacteriemia resistente a los antibióticos, que está de acuerdo con el estudio de Lautenbach y sus colegas. A diferencia de la situación en especies de *Enterobacter spp*, la exposición a antibióticos anterior puede conducir a la resistencia en *K pneumoniae* debido a que estos antibióticos pueden ejercer una presión selectiva para eliminar todas las cepas sensibles, en lugar de a través de la inducción de betalactamasas tipo AmpC. Cefalosporinas de tercera generación representan la clase más comúnmente utilizada de antibióticos en los hospitales, por lo tanto ejercer una presión selectiva predominante para el desarrollo de la resistencia. Se ha confirmado el hecho de que las BLEE pueden

surgir como resultado del uso excesivo de cefalosporina y también indica que las intervenciones diseñadas para restringir el uso de cefalosporina con el fin de reducir el nivel de resistencia a los antibióticos merece investigación adicional. Como hecho en cuestión, algunos investigadores han demostrado los efectos positivos de la restricción del uso de cefalosporina en la reducción de la resistencia a antibióticos, aunque con efectos adversos (Du et al 2002).

Con respecto al tratamiento antibiótico, se ha encontrado que el imipenem y betalactámicos / inhibidores de betalactámicos se utilizan a menudo en los pacientes en un estado más grave, tal como se caracteriza por inmunodeficiencia, ingreso en UCI y tratamiento previo con cefalosporinas de tercera generación, mientras que los médicos han tendido a reservar las cefalosporinas de tercera generación para pacientes en condiciones menos severas, tales como los pacientes sin compromiso inmunológico, los pacientes sin ventilación mecánica y los pacientes sin catéter urinario (Du et al 2002).

Se ha demostrado que el tratamiento previo con cefalosporinas de tercera generación es el factor de riesgo independiente para la producción de bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE. Los resultados sugieren que un uso más juicioso de las cefalosporinas, especialmente las cefalosporinas de tercera generación, puede disminuir la producción de bacteriemias por *K pneumoniae* BLEE y también a mejorar los resultados del paciente (Du et al 2002).

El tratamiento óptimo para las infecciones causadas por los miembros de la familia Enterobacteriaceae productoras de BLEE aún no se ha establecido. Las opciones terapéuticas incluyen combinaciones de betalactámicos/ inhibidor de

betalactamicos cefamicina carbapenem fluoroquinolonas y aminoglicosidos Imipenem ha sido el farmaco de mayor exito en muchos de los informes publicados y es el antibiotico mas prometedor para el tratamiento de infecciones causadas por organismos productoras de BLEE Es bien sabido que los antibioticos inducen la liberacion de endotoxinas que contribuye de manera significativa a la mortalidad con sepsis Imipenem puede ser superior a las cefalosporinas en el tratamiento de infecciones causadas por organismos gram negativo debido a su rapida bacteriolisis con bajos niveles de liberacion de endotoxinas asi como su estabilidad a la hidrolisis por organismos BLEE Tres pacientes en el grupo de BLEE y siete pacientes en el grupo de no BLEE recibieron imipenem dentro de los primeros 5 dias del inicio de la bacteriemia Un paciente en el grupo de BLEE en estado de shock en el momento de la presentacion Todos los pacientes tratados con imipenem en el grupo de no BLEE se recuperaron pero solo un paciente tratado con imipenem en el grupo BLEE se recupero Los dos pacientes en el grupo de BLEE que no mejoraban con la terapia de imipenem se les habia administrado imipenem a partir de la aparicion de la sepsis El paciente que presentaba shock en la aparicion de sepsis murio al dia 6 de la terapia y el otro paciente no se recupero hasta el dia 14 del tratamiento cuando el paciente cuya bacteriemia fue controlada fue trasladado a otro hospital El numero de pacientes en esta serie era demasiado pequeño como para extraer significado de los resultados de la terapia imipenem(Kim et al 2002)

El uso de antimicrobianos anterior los 60 días como factor de riesgo para la infección por enterobacterias productoras de BLEE y tienen más probabilidades para la adquisición de bacteriemia nosocomial(Nakai et al 2016)

Se ha identificado que la cefalosporina de segunda y cuarta generación aminoglucosidos tetraciclinas oxazolidinona Trimetopim/Sulfa y fluoroquinolonas fueron las clases de antimicrobianos asociados de forma independiente a la infección por microorganismos productores de BLEE o la colonización mientras que el riesgo de muchas clases específicas son diferentes para cada patógeno(Nakai et al 2016)

Se encontró que el tratamiento antimicrobiano previo con la cefalosporinas de cuarta generación cefalosporina fue un factor de riesgo para la infección por enterobacterias productoras BLEE Treinta y ocho por ciento de los pacientes tuvieron exposición al menos uno de los agentes antimicrobianos A medida que los resultados confirman los hallazgos previos la exposición previa a los aminoglucosidos cefalosporinas trimetoprim / sulfametoxazol y fluoroquinolonas fueron factores de riesgo independientes para la adquisición de bacteriemia por BLEE(Nakai et al 2016)

En un estudio retrospectivo de casos y controles se encontró que el uso previo de cefalosporinas ( $p = 0.039$ ) fue un factor independiente de riesgo de infección del torrente sanguíneo por *K pneumoniae* BLEE Además se observó una mayor tasa de mortalidad bruta en los casos con un organismo productor de BLEE (35.0%) en comparación con los controles (26.9%) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa Estos factores a menudo se han reportado en otros



lugares sin embargo han sido fuertemente asociados con las infecciones adquiridas en el hospital dentro de los brotes y con tasas brutas de mortalidad mas altas. No parece haber sido una situacion de brote como se demostro con herramientas de epidemiologia moleculares pero sin la difusion horizontal de plasmidos que contienen las BLEE (Mosqueda Gomez et al 2008)

El uso de cefalosporina de tercera generacion no era un factor de riesgo para la infeccion por enterobacterias productoras de BLEE o la colonizacion. Esto puede ser debido relativamente al pequeño numero de pacientes que recibieron cefalosporinas de tercera generacion en la poblacion estudiada. Los resultados sugieren que la historia antimicrobiana de otra generacion de cefalosporina tambien podria ser su factor de riesgo (Nakai et al 2016)

Por otro lado la tetraciclina fue seleccionado como el factor de riesgo de adquisicion de patogenos productores de BLEE. Se observo en el caso de los pacientes con infeccion complicada el uso previo de la tetraciclina que tiene relativamente amplio espectro antimicrobiano puede provocar la seleccion de bacterias en los tejidos infectados. Por lo tanto el uso de tetraciclina antes podria ser un factor de riesgo independiente para la adquisicion de genes productores de BLEE en *K pneumoniae* que tienen mecanismos de resistencia variable que pueden incluir la produccion de BLEE. Este antimicrobiano antes fue descrito como posible punto de control mientras que otros autores pensaron que se trataba de un factor de riesgo util sobre la sospecha de infeccion por enterobacterias productoras de BLEE (Nakai et al 2016)

Es de destacar que el problema de la producción de BLEE ya no se limita a infecciones adquiridas en el hospital. Algunos estudios anteriores revelaron que la producción de BLEE es probable que sea producto de la exposición de la atención en salud, mientras que análisis de regresión logística multivariante no identificó asociación con la atención en salud y la adquirida en la comunidad de enfermería y asociada a la atención en salud como factor de riesgo independiente para la adquisición de enterobacterias productoras de BLEE. Los resultados sugieren que el anterior historial médico respecto a los antimicrobianos fue el factor de riesgo más importante para la infección o colonización de enterobacterias productoras de BLEE (Nakai et al 2016).

Enterobacterias productoras de BLEE tienen varios perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos, excepto los carbapenem y aminoglucosidos. Dependerá de los aislamientos bacterianos. Por el resultado de otro análisis, el uso empírico de carbapenem se sugiere solo para los pacientes que tengan algunos factores de riesgo. Los carbapenem parecen ser apropiados para el tratamiento empírico de la infección por BLEE, puede variar debido a su alto índice de sensibilidad. Sin embargo, datos sugieren que las enterobacterias también eran muy sensibles a los aminoglucosidos. Por lo tanto, aminoglucosidos también podrían utilizarse con precaución como terapia empírica antimicrobiana, especialmente para la infección del tracto urinario (Nakai et al 2016).

Uno de los hallazgos notables es que las infecciones causadas por los organismos para los que están elevados las CIM de aminoglucosidos tuvieron una respuesta deficiente a los antimicrobianos, a pesar que estaban dentro del rango

de sensible. Entre los pacientes tratados con aminoglucosidos y para los que los aminoglucosidos eran el unico antibiotico eficaz tal como se determina in vitro no hubo una notable diferencia en las tasas de respuesta favorables entre los pacientes infectados con cepas para la relacion CIM de aminoglucosido /Concentraciones de punto de corte sensible (SBPC fueron  $\leq 1/8$  y de los infectados con cepas para los que el CIM / SBPC proporciones eran  $\geq 1/4$ )(Kim et al 2002)

Al analizar los resultados clinicos y respuestas al tratamiento con antibioticos de los pacientes con infecciones del torrente sanguineo causadas por cepas de *K pneumoniae* BLEE en comparacion con los de los pacientes con infecciones del torrente sanguineo causadas por cepas que no producen una BLEE. El analisis de regresion logistica mostro una interaccion significativa entre la adquisicion de la sepsis causada por cepas productoras de BLEE y una variable el uso previo de cefalosporinas de espectro extendido. Las infecciones con cepas productoras de BLEE se asociaron con tasas de mortalidad mas altas y mas bajas tasas de respuestas clinicas favorables a los regimenes de antibioticos que incluyen las cefalosporinas de espectro extendido con o sin aminoglucosidos en que los organismos de infeccion eran sensibles mediante pruebas in vitro. Las BLEE mas comunes fueron SHV 2a y TEM 52 seguido de SHV 12 TEM-15 CMY 1 como BLEE etc. Tambien se identifico una TEM BLEE (TEM 88). Este informe representa la mayor analisis epidemiologico de infecciones del torrente sanguineo causadas por la produccion de BLEE *K pneumoniae* en niños reportados hasta el momento(Kim et al 2002)

La bacteriemia causada por *K pneumoniae* productora BLEE no esta necesariamente asociada con un peor resultado Sin embargo en este estudio y en otros estudios similares otros factores pueden influir en el resultado principalmente las características del paciente (co morbilidades) el uso de adecuada frente a la terapia inicial inadecuada y un programa de control de la infección eficiente(Mosqueda Gomez et al 2008)

Uno de los factores asociados con bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE fue el uso previo de cefepima Esto podría ser debido al sesgo de como BLEE se compara con no BLEE y en este grupo de pacientes muy probablemente no se uso cefepima (cefepima habría erradicado el microorganismo sensible)(Francisco Tuon et al 2011)

A pesar de que las cefalosporinas de tercera generación han sido ampliamente reconocidas como factores de riesgo para patógenos productores de BLEE la cefepima una cefalosporina de cuarta generación también puede ser vista como factor de riesgo único e independiente de bacteriemia causadas por enterobacterias productoras de BLEE Aunque cefepima ha aumentado la actividad contra los organismos BLEE y su estabilidad en comparación con cefalosporinas de tercera generación que no son tan activas o estables como los carbapenem(Tuon et al 2011)

El uso previo de los agentes antimicrobianos especialmente oximino cefalosporinas estan en riesgo de adquirir bacteriemia debido a productores de BLEE en comparación con los no productores de BLEE En estudios anteriores

la exposicion previa a la fluoroquinolona tambien fue identificado como un potencial factor de riesgo(Wu Yang Chen Chen & Chang 2010)

El uso de una combinacion de cefalosporinas de tercera generacion mas un aminoglucosido fueron factores de riesgo independientes En otros informes la adquisicion *K pneumoniae* BLEE se ha asociado con el uso de cefalosporina de tercera generacion Las cefalosporinas de tercera generacion no se asocio independientemente con la colonizacion *K pneumoniae* BLEE de cuando se consideran individualmente(Pessoa Silva et al 2003)

La exposicion previa a antimicrobianos beta lactamicos y aminoglucosidos / fluoroquinolonas se encontro como factor de riesgo significativo  $p=0.02$  para la adquisicion de cepas productoras de BLEE Esto es coherente con el hallazgo de Shanthi y Sekar 2010(Shaikh et al 2015)

Las fluoroquinolonas son potentes agentes antimicrobianos que estan disponibles en forma oral y parenteral y que son ampliamente utilizados especialmente para las infecciones del tracto urinario Es ampliamente aceptado que el uso indiscriminado de las fluoroquinolonas puede conducir a la resistencia pero los estudios anteriores sugieren que tal uso puede contribuir tambien al desarrollo de las BLEE aumentando aun mas la importancia de la prescripcion prudente de esta clase de antibioticos Jacoby discute el posible efecto protector de las combinaciones de antibioticos que incluyen un inhibidor de beta lactamasa de los cuales 80% incluido acido clavulanico y 20% tazobactam El mayor uso de piperacilina / tazobactam y la disminucion del uso de ceftazidima parecia temporalmente relacionado con una disminucion en el aislamiento de *K*

*pneumoniae* resistentes a ceftazidima Sin embargo se concluyo que se necesitan mas estudios para establecer definitivamente el valor protector de la combinacion de un inhibidor de beta lactamasa con un agente beta lactamicos con el fin de evitar el desarrollo de microorganismos productores de BLEE(Mendelson et al 2005)

Cualquier productor de BLEE se debe contar como ceftriaxona o ceftazidima resistentes con independencia de los resultados de disco Los informes de este tipo pueden inducir a error a los medicos que entonces eligen antibioticos inadecuados para tratar infecciones de la produccion de *K pneumoniae* BLEE De hecho solo pocas opciones terapeuticas para la infecciones por *K pneumoniae* BLEE estan disponibles Carbapenem parece ser el farmaco de eleccion para las infecciones graves debido a *K pneumoniae* BLEE Otras alternativas de tratamiento pueden tener limitaciones En un estudio de resistencia a los antibioticos de Klebsiella spp con BLEE en Europa el 30% de los productores de BLEE putativos fueron resistentes a piperacilina / tazobactam Cefalomicinas tambien se consideran como tratamiento para las infecciones por *K pneumoniae* productoras de BLEE pero la emergencia de cepas resistentes en pacientes que reciben estos agentes pueden limitar su uso La incidencia de *K pneumoniae* BLEE con resistencia a las quinolonas es cada vez mayor por lo que este tipo de antibioticos no se recomienda como una opcion terapeutica(Lin Huang & Lai 2003)

Estudios anteriores mostraron una tasa de mortalidad entre 20 y 40% en pacientes con bacteriemia causada por *K pneumoniae* BLEE La tasa de

mortalidad en este estudio fue alta cuando se compara con otros estudios. Aunque hay comparacion directa con los pacientes de otros estudios que se puede hacer en este estudio los pacientes estaban gravemente enfermos. La primera explicacion seria una mayor proporcion de pacientes con bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE que reciben terapia empirica inadecuada. No obstante a pesar de haber elevado la tasa de tratamiento inadecuado no se asocio con la mortalidad de los pacientes con bacteriemia BLEE demostrando que el tratamiento inadecuado fue un factor de riesgo aislado lo que justifica el uso temprano y empirico de los carbapenem en pacientes con bacteriemia en algunos hospitales (Tuon et al 2011).

La bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE es una preocupacion importante para los medicos ya que aumenta notablemente las tasas de fracaso del tratamiento y la muerte. La tasa de mortalidad entre los pacientes fue incluso mayor que la que informo recientemente por Kang et al y la muerte se produjo con mucha mas frecuencia en los pacientes que habian recibido terapia empirica inadecuada. Vale la pena señalar que el analisis de los casos de infeccion por *K pneumoniae* BLEE revelo mejores resultados cuando los carbapenems se incluyeron en el tratamiento inicial. Hyle y sus colegas informaron que la terapia antimicrobiana inicial inadecuada es un factor de riesgo independiente para la mortalidad en las infecciones urinarias no causada por cepas productoras de BLEE de *E coli* y *K pneumoniae*. Se ha demostrado que los retrasos en el inicio de la terapia apropiada no tienen ningun efecto significativo sobre los resultados terapeuticos de las bacteriemias causadas por cepas *K pneumoniae* BLEE si la terapia se

ajusta rapidamente de conformidad con los datos de susceptibilidad in vitro Por lo tanto en los casos que se caracterizan por un alto riesgo de muerte estos datos deben ser reportados al medico tan pronto como sea posible Sin embargo la anticipacion a la bacteriemia depende tambien de otros factores tales como el sitio de la infeccion la presencia de enfermedades subyacentes y su gravedad en el momento de la administracion de antibioticos o el patogeno infectante De particular interes son los informes sobre la asociacion entre la produccion y la expresion de factores de patogenicidad BLEE(Tumbarello et al 2006)

Se ha encontrado que ciertos antibioticos (tales como imipenem) pueden disminuir la tasa de mortalidad mientras que el tratamiento con cefalosporinas puede estar asociada con una mayor mortalidad La ventaja de imipenem frente a otros antibioticos de uso comun en virtud de esta situacion puede ser la contribucion de su estabilidad frente a los efectos hidroliticos por diferentes beta lactamasas incluidos AmpC y BLEE(Du et al 2002)

Se ha informado de que las bacterias multirresistentes pueden resultar en una mortalidad mas alta entre los pacientes con infeccion por estas Sin embargo hemos encontrado una tasa de mortalidad similar en pacientes con infeccion por patogenos resistentes en comparacion con los patogenos no resistentes Esta baja mortalidad relativa puede ser atribuido al hecho de que la mayoria de los pacientes recibieron terapia antibiotica apropiada asi como el alto porcentaje de tratamiento antibiotico apropiado incluso en el grupo de bacteriemia multirresistente Estudios sugieren que las bacterias productoras de BLEE pueden estar asociados con un mayor riesgo de un tratamiento inadecuado de



antibioticos debido a las características multirresistentes del patogeno el cual a su vez pueden conducir al fracaso del tratamiento y la muerte del paciente(Du et al 2002)

Los resultados clinicos sub optimos se han documentado cuando se utilizan cefalosporinas para el tratamiento de infecciones graves por microorganismos productores de BLEE. Ademàs varios investigadores han llegado a la conclusion de que el tratamiento inicial de infecciones del torrente sanguineo causadas por cepas productoras de BLEE con agentes no carbapenem puede estar asociado con mortalidad mas alta que el tratamiento con un agente carbapenem. Sin embargo no se proporcionaron detalles del tratamiento de la mayoría de los pacientes en dichos estudios. Sobre la base de las pruebas de susceptibilidad in vitro junto con un numero limitado de informes de resultados clinicos los carbapenem se han convertido en el agente de eleccion para el tratamiento de infecciones graves asociadas con organismos productores de BLEE(Kang et al 2004)

El tratamiento inicial con una cefalosporina como terapia antimicrobiana empirica no se asocio con una mayor mortalidad. Ademàs un retraso en el tratamiento adecuado de *K pneumoniae* BLEE no tuvo un resultado adverso incluso en infecciones del torrente sanguineo. Del mismo modo en un informe de Lautenbach et al un retraso en el tratamiento eficaz para la infeccion causada por microorganismos productores de BLEE no dio lugar a peores resultados clinicos. Por lo tanto un uso mas prudente de un carbapenem como un antibiotico empirico inicial puede estar justificada. Sin embargo el uso empirico de

antibioticos debe basarse en el fondo de resistencia de los microorganismos y de las enfermedades subyacentes de los pacientes(Kang et al 2004)

La mortalidad fue baja en pacientes con bacteriemia por *E coli* y *K pneumoniae* BLEE asociada con la infeccion del tracto pancreatico biliar Esto podria resultar de la intervencion temprana para la descompresion biliar en la mayoria de los pacientes y podria indicar que las intervenciones medicas tales como la descompresion tambien son importantes en el tratamiento de la infeccion biliar Sin embargo los pacientes con peritonitis tenian una mortalidad significativamente mayor y la peritonitis fue uno de los factores de riesgo independientes para la muerte La mayoria de pacientes con peritonitis habian avanzado cirrosis hepatica con peritonitis bacteriana espontanea y no podria haber tolerado el tratamiento antimicrobiano inicial debido a su funcion hepatica alterada(Kang et al 2004)

Schiappa et al sugiere que el tratamiento con agentes no carbapenem se asocia con una mayor mortalidad que el tratamiento con un agente de carbapenem Wong Beringer et al Tambien demostro que el tratamiento con ceftazidima se asocio con el fracaso del tratamiento en todos los pacientes con infecciones del torrente sanguineo por microorganismos productores de BLEE En la actualidad el Comité Nacional para Laboratorios Clinicos Estandares NCCLS recomienda que deben ser considerados por los laboratorios de microbiologia las cepas productoras de BLEE que se reporten como resistentes a todas las penicilinas cefalosporinas y aztreonam Estos criterios y recomendaciones de los expertos pueden promover el uso de carbapenemicos para el tratamiento de

infecciones graves causadas por organismos productores de BLEE lo que limita la experiencia clínica con el uso de otros agentes. Por otra parte, un mayor uso empírico de los carbapenems en respuesta a los brotes de infecciones por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE ha sido acompañado por la rápida aparición de resistencia a carbapenem en otros patógenos nosocomiales. Por lo tanto, las opciones terapéuticas distintas de carbapenems serían atractivas. Cuando los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE son susceptibles a las fluoroquinolonas, estos agentes han sido eficaces y pueden constituir una terapia antimicrobiana alternativa. Sin embargo, los datos sobre los resultados del tratamiento de la infección debido a *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, especialmente en el tratamiento de ciprofloxacina, se limitan a los informes de casos o descripciones de brotes nosocomiales. En este estudio, el resultado del tratamiento con ciprofloxacina fue similar al del tratamiento con carbapenem y era más favorable que el del tratamiento con cefalosporinas de amplio espectro (Kang et al., 2004).

En un informe de 216 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae*, Paterson et al. indicó que la tasa de mortalidad fue del 46% para 32 pacientes con bacteriemia causada por cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE y 34% para los pacientes con bacteriemia causada por cepas de *K. pneumoniae* no BLEE ( $P = 0.22$ ). Además, la tasa de mortalidad de los pacientes con bacteriemia causadas por cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE fue del 23% si el tratamiento estaba con imipenem, mientras que fue de 42% cuando se utilizaron otros antibióticos activos ( $P = 0.07$ ) (Kim et al., 2002).

En un estudio realizado en una sala de oncología pediátrica la tasa de mortalidad relacionada con la sepsis fue mayor entre los 16 pacientes infectados con cepas de *K pneumoniae* resistentes a ceftazidima (50 0%) de 15 pacientes infectados con cepas de *K pneumoniae* susceptibles ceftazidima ( 13 3%) ( $P = 0.02$ ) Los pacientes que no recibieron antibioticos dirigidos contra ceftazidima resistentes a las cepas de *K pneumoniae* dentro de las 48 h del ingreso eran mas propensos a tener un desenlace fatal que los que lo hicieron ( $P = 0.009$ )(Kim et al 2002)

En un analisis de 80 pacientes infectados con microorganismos productores de BLEE la tasa global de mortalidad fue del 24% y la tasa de mortalidad fue significativamente menor cuando se utilizo un carbapenem en los primeros 5 dias que cuando se utilizo un no carbapenem(Kim et al 2002)

Estudios descritos anteriormente sugieren que la bacteriemia causada por cepas productoras de BLEE se asocia con una tasa de mortalidad mas alta y que el uso de carbapenem y la administracion precoz de antibioticos apropiados puede reducir la tasa de mortalidad entre los pacientes con infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE Sin embargo la informacion sobre las eficacias de las cefalosporinas de amplio espectro es limitado El pronostico de la bacteriemia causada por un miembro de la familia Enterobacteriaceae depende de varios factores tales como la enfermedad subyacente la gravedad clinica en el momento de la administracion de agentes antimicrobianos y el regimen antibiotico No hubo diferencias entre los grupos no BLEE y BLEE y en la frecuencia o tipos de enfermedades subyacentes la gravedad clinica y el

intervalo de la aparición de sepsis en el momento de la administración de antibióticos presuntamente apropiados. Sin embargo, la tasa global de mortalidad fue mayor en el grupo de BLEE. En un análisis de un subgrupo de pacientes tratados durante más de 5 días con un régimen que incluía las cefalosporinas de espectro extendido, las tasas de respuesta favorable al 3er día, el día 5 y al final de la terapia de cefalosporina fueron significativamente menores en el grupo de BLEE que en el grupo no BLEE. Estas observaciones apoyan la recomendación actual que las cefalosporinas de amplio espectro no debe ser utilizadas para el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo causadas por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* BLEE, a pesar de que son susceptibles las cefalosporinas de amplio espectro en las pruebas de sensibilidad *in vitro*. Sin embargo, es de notar que entre los siete pacientes descritos por Wong, Beringer et al. con bacteriemia causada por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLEE, los pacientes con resultados favorables fueron infectados con cepas que producían una sola BLEE, mientras que los pacientes con resultados desfavorables fueron infectados con cepas que produjeron múltiples BLEE. Esto sugiere que la producción de una BLEE no excluye el éxito necesariamente la terapia de cefalosporina si el organismo productor de BLEE es totalmente susceptible al agente que también se sugirió por uno de los informes mencionados anteriormente. Esta tendencia también se observó en el presente estudio, aunque el número de casos era pequeño: uno de un paciente infectado con un organismo para el cual la concentración mínima inhibitoria (CIM) de la cefalosporina fue 2 µg / ml y una de tres pacientes infectados con organismos para los que la CIM era de 4 µg / ml.

respondido al tratamiento pero ninguno de los dos pacientes infectados con organismos para que la CIM era de 8 µg / ml respondieron por el tercer día de tratamiento con cefalosporinas(Kim et al 2002)

Aunque muchos informes han mencionado disminución de las tasas de mortalidad en los pacientes tratados con imipenem la gravedad de la enfermedad no se reflejó y el número de pacientes evaluados eran pequeños en la mayoría de los análisis. Se necesita más investigación para evaluar la eficacia de carbapenem en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE (Kim et al 2002)

A pesar del hecho de que los pacientes con infecciones debidas a microorganismos productores de BLEE no recibieron terapia antimicrobiana apropiada hasta una mediana de 72 h después de la infección por primera vez estos retrasos en el tratamiento no dio lugar a peores resultados clínicos. Una explicación para esta falta de asociación puede ser que la eficacia del tratamiento se ve afectado por el sitio de infección la terapia antimicrobiana empírica para la infección del tracto urinario con agentes a los que el organismo es resistente puede tener éxito debido a los altos niveles de antibióticos obtenidos en la orina y / o mecanismos de defensa locales. Es de destacar que varios estudios han encontrado que las condiciones de los pacientes con infecciones de las vías urinarias por microorganismos productores de BLEE mejoran a pesar de que han recibido tratamiento con agentes a los que los organismos son resistentes. El impacto potencial de la terapia antimicrobiana apropiada podría llegar a ser más claro si uno se centra en las infecciones más graves (por ejemplo bacteriemia)

De hecho un estudio de 1997 de los pacientes con bacteriemia por *K pneumoniae* productora de BLEE encontro una tasa bruta de mortalidad del 75% entre los pacientes que recibieron la terapia empirica inicial ineficaces en comparacion con el 28% entre los pacientes cuya terapia inicial era activa contra el organismo(Lautenbach et al 2001)

Infecciones del torrente sanguineo causadas por organismos que producen BLEE se asocian con mayores tasas de fracaso de tratamiento y la muerte(Tumbarello et al 2007)

El costo de carbapenem restringe su uso en paises en desarrollo el aumento de la mortalidad como se demuestra en Nigeria Una publicacion anterior de Paterson subrayo que el tratamiento precoz con carbapenems es particularmente importante en pacientes gravemente enfermos con infecciones nosocomiales principalmente las causadas por cepas de BLEE se disminuye la tasa de mortalidad Sin embargo se requeriria un tamaño de muestra mayor de pacientes para sacar conclusiones mas definitivas(Tuon et al 2011)

Se considero el uso de carbapenems en toda *K pneumoniae* que es sugerente de BLEE por difusion en disco de acuerdo con Paterson et al Y se encontro que el uso de carbapenemicos durante el periodo de 5 dias despues de la aparicion de la bacteriemia debido a un organismo productor BLEE se asocio independientemente con una menor mortalidad(Marra et al 2006)

La colonizacion por *K pneumoniae* es a menudo condicion previa de la infeccion Brun Buisson et al informo que 64 de 210 pacientes (30.5%) adquirieron una o mas infecciones adquiridas en el hospital despues de la

colonización por enterobacterias multirresistentes durante un estudio de 18 semanas en la unidad de cuidados intensivos médicos. Su estudio concluyó que la descontaminación intestinal podría ayudar a controlar un brote de colonización intestinal y la infección con múltiples bacilos gramnegativos resistentes. Sin embargo, al examinar los factores de riesgo de los casos con *K pneumoniae* multirresistentes, la mayoría de los estudios han excluido la colonización. Lucet et al. cree que los factores de riesgo para la colonización difieren de los de infección. Con el fin de encontrar los factores de riesgo asociados con la adquisición de *K pneumoniae* con BLEE, este estudio incluyó a todos los de *K pneumoniae* en Hsin Chu hospital durante el periodo de estudio de cinco meses (Lin et al. 2003).



## 5 Hipotesis

**Hipotesis nula** No existe relacion entre la exposicion a diversos factores de riesgo de infeccion neonatal (terapia de antibioticos infeccion del tracto urinario procedimientos invasivos cirugia durante la hospitalizacion uso de esteroides larga estancia hospitalaria) y desarrollo de bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE para un nivel de significancia  $<0.05$

**Hipotesis alternativa** Si existe relacion entre la exposicion a diversos factores de riesgo de infeccion neonatal (terapia de antibioticos infeccion del tracto urinario procedimientos invasivos cirugia durante la hospitalizacion uso de esteroides larga estancia hospitalaria) y desarrollo de bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE para un nivel de significancia de  $<0.05$

## 6 Objetivo general

Determinar factores de riesgo asociados a la bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE en la sala de Neonatología del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel año 2012 2016

## 7 Objetivos específicos

- 1 Identificar si la exposición a terapia de antibióticos está asociado a la bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE
- 2 Establecer si la infección del tracto urinario está asociada a bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE
- 3 Describir si los procedimientos invasivos se asocian con bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE
- 4 Identificar si la cirugía durante la hospitalización está asociado a la bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE
- 5 Determinar si el uso de esteroides se asocia a la bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE
- 6 Determinar si la larga estancia hospitalaria se asocia a la bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE

## **8 Diseño Metodológico**

### **9 Area de Estudio**

Hospital de Niño Jose Renan Esquivel ubicado en Ave Balboa y Calle 34 Panama Republica de Panama un hospital pediatrico de 407 camas que admite 14 681 pacientes por año La Sala de Neonatologia cuenta con 120 camas que representa un total de 55 incubadoras 65 bacinetes y admite 2 090 pacientes distribuidos en Cuidados intermedios de neonatologia 1 112 Cuidados intensivos de neonatologia 933 y Cuidados minimos 45 pacientes (Datos del año 2016)

### **10 Tipo de estudio y diseño**

Estudio retrospectivo en pacientes con bacteriemia por *K pneumoniae* en sangre periferica que se define como la presencia de al menos un hemocultivo positivo y características clínicas compatibles con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica Cada paciente se incluyó en el estudio solo una vez en el momento del cultivo de sangre periferica positivo inicial Se utilizó un diseño de estudio de casos y controles El grupo de casos está compuesto por pacientes de los cuales se aisló cepas de *K pneumoniae* productoras de BLEE (el grupo de *K pneumoniae* BLEE) En el grupo de controles se utilizó *K pneumoniae* no productora de BLEE (*K pneumoniae* no BLEE) El grupo control se seleccionó de la misma base de datos de los casos que son pacientes que habían sido hospitalizados en el centro durante los mismos periodos de tiempo y en la misma sala Fueron igualados los pacientes casos sobre una base de 1 a 1 con los controles al azar en la sala de UCIN Los pacientes fueron incluidos como casos y controles solo si la serie completa de datos se haya podido recoger de sus historias clínicas La distribución de las admisiones de control durante todo el periodo de estudio fue similar a la de las admisiones de casos Al igual que en otros estudios de casos y controles la población de control consistirá en pacientes que se encontraban en situación de riesgo para el desarrollo de *K pneumoniae*

productora de BLEE en hemocultivos y con cepas de *Klebsiella* sensibles (es decir no productores de BLEE) Factores de riesgo para el aislamiento de cepas de *K pneumoniae* productoras de BLEE y factores de riesgo para el aislamiento de cepas de *K pneumoniae* no productoras de BLEE

Expedientes clínicos y registros microbiológicos se revisaron retrospectivamente para recopilar datos de los pacientes. Además la información sobre los casos y controles se obtuvo a partir de una base de datos en el laboratorio de microbiología que contiene los perfiles completos de todos los pacientes con hemocultivos positivos para bacterias gram negativas desde Enero 2012 hasta Diciembre 2016

Las variables exploradas como posibles factores de riesgo incluyeron la duración de la estancia hospitalaria una infección urinaria (en los 30 días antes del inicio de la bacteriemia) el uso de un agente inmunosupresor incluyeron corticosteroides (en las dos semanas antes del inicio de la bacteriemia) la cirugía (en los 30 días antes del inicio de la bacteriemia) procedimientos invasivos durante las 72 horas antes del inicio de la bacteriemia (inserción de un catéter venoso central la endoscopia la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica la inserción de un tubo de nasogástrico broncoscopia y la nutrición parenteral) la ventilación mecánica y la cateterización urinaria durante las 72 h antes del inicio de la bacteriemia y la exposición a los antibióticos en los 15 días antes del inicio de la bacteriemia

**Tabla tetracorica de factores de riesgo para determinar significancia estadística y fuerza de asociacion del estudio**

		Casos +	Controles	
		BLEE	no BLEE	
Factor	Exposicion a terapia	( a ) Numero de casos con	( c ) Numero de controles con	a+c
Factor determinante	de antibioticos	presencia del factor	presencia del factor	
Factor	No exposicion a terapia	( b ) Numero de casos sin	( d ) Numero de controles sin	b+c
Factor determinante	de antibioticos	factor presente	factor presente	
		a+b	c+d	

## 11 Universo y muestra

El universo y muestra del estudio consiste en todos los pacientes de la sala de Neonatología con bacteriemia por *K pneumoniae* en el periodo de estudio

Se utilizó la base de datos informatizada MODULAB del laboratorio de microbiología para identificar pacientes hospitalizados 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016 con *K pneumoniae* BLEE y no BLEE

Los expedientes clínicos fueron proporcionados por el departamento de registros médicos con el listado de pacientes tomados de la base de datos del laboratorio

## 12 Definición de casos y controles

Se define caso como el paciente que tiene bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE. El aislamiento del mismo microorganismo dentro de 2 semanas después de que el cultivo positivo inicial fue asignado como episodio 1

Se define control como el paciente que tiene bacteriemia por *K pneumoniae* no BLEE. El aislamiento del mismo microorganismo dentro de 2 semanas después de que el cultivo positivo inicial fue asignado como 1 episodio.

### **13 Criterios de inclusión casos**

- Paciente con bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE
- Paciente que con aislamiento del mismo microorganismo dentro de 2 semanas después de que el cultivo positivo inicial fue asignado como un primer episodio
  - Para los casos de múltiples aislamientos de *K pneumoniae* BLEE del mismo paciente se utilizó el aislamiento inicial

### **14 Criterios de exclusión de casos**

- Pacientes con bacteriemia producida por un microorganismo diferente a *K pneumoniae*
- Paciente con bacteriemia polimicrobiana en el que más de 1 microorganismo fue aislado de hemocultivo

### **15 Criterios de inclusión controles**

- Paciente con bacteriemia por *K pneumoniae*
- Paciente que con aislamiento del mismo microorganismo dentro de 2 semanas después de que el cultivo positivo inicial fue asignado como un primer episodio
- Para los casos de múltiples aislamientos de *K pneumoniae* del mismo paciente se utilizó el aislamiento inicial

### **16 Criterios de exclusión de controles**

- Pacientes con bacteriemia producida por un microorganismo diferente a *K pneumoniae*

- Paciente con bacteriemia polimicrobiana en el que mas de 1 microorganismo fue aislado de hemocultivo

## 17 Definicion y medicion de variables

### 18 Variable dependiente

- Bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE definida como el hallazgo de *K pneumoniae* BLEE en una muestra de cultivo de sangre como al menos un hemocultivo positivo juntas con las características clinicas compatibles con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

### 19 Variables independientes

**Exposicion a terapia de antibioticos** Exposicion a terapia de antibioticos 1 día a dos semanas antes a la aparición de la bacteriemia Se describira la terapia antimicrobiana empirica como tratamiento antibiotico que se prescribio antes de la pruebas de susceptibilidad in vitro contra la infeccion por *K pneumoniae* BLEE en el torrente sanguineo El tratamiento antimicrobiano administrado despues de la identificacion y pruebas de sensibilidad del patogeno se considero definitiva

**Infeccion del tracto urinario** si presento signos y sintomas evidentes de infeccion urinaria por *K pneumoniae* corroborada con un urocultivo con conteo bacteriano > 100 000 UFC/mL o > 1000 UFC/mL en orina obtenida por puncion suprapubica

**Procedimientos invasivos previos** Aparicion de bacteriemia 72 horas despues de realizar el procedimiento invasivo incluidos la insercion de cateteres venosos centrales sonda nasogastrica cateter de Foley cateter urinario endoscopia colangiopancreatografia retrograda endoscopica broncoscopia nutricion parenteral la ventilacion mecanica tubo endotraqueal protesis del tracto biliar cateteres pleurales

**Cirugia durante la hospitalizacion** cirugia hospitalaria realizada 30 dias antes del inicio de infeccion del torrente sanguineo

**Uso de esteroides** si el paciente recibe tratamiento con esteroides al menos durante 2 semanas antes de la aparicion de infeccion del torrente sanguineo

**Larga estancia hospitalaria** tiempo que lleva hospitalizado mayor a 2 semanas antes de la aparicion de la bacteriemia



## 20 Plan de analisis de los resultados

### 21 Metodos y modelos de analisis de los datos

Factores de riesgo potenciales asociados a bacteriemia *K pneumoniae* por BLEE se identificaran mediante un analisis bi variado La prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher se utilizaron para las variables categoricas Un valor de  $p = 0.05$  se considerara estadisticamente significativo

La prueba de  $\chi^2$  aplicada a tablas tetracoricas ofrece un medio para observar si la diferencia entre ad y bc debe a la variacion del muestreo o no

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2}{N1N2 - M1M2}$$

Si el valor de  $\chi^2$  es mayor de 3.84 podemos concluir con un nivel de confianza de 0.05 que es improbable que la diferencia de riesgo entre el grupo con la características y el grupo sin ella sea resultado solo del azar

En este estudio de casos y controles no permite conocer la incidencia de la bacteriemia en los expuestos ni en los no expuestos por tanto no permite el calculo del riesgo relativo Sin embargo permite estimar el odds ratio (medida de exceso de enfermedad entre los expuestos) a traves de la desigualdad relativa a razon de productos cruzados

$$= \frac{a \times d}{c \times b}$$

Los limites de confianza de la desigualdad relativa que no dicen de la precision de la asociacion causal se calcularan por la formula

$$OR \pm 1 \pm 2/\sqrt{x^2}$$

Sera calculado un intervalo de confianza de 95% (IC) para la asociacion

Programa a utilizar para analisis de los datos

Un paquete estadistico Epi Info 7.2 SPSS version 22 se utilizara para todos los analisis

Todos los valores de p seran de dos colas con los menos de 0.05 considerado estadisticamente significativo

## 22. Resultados y Discusión

Durante el período de estudio, 187 pacientes fueron diagnosticados con bacteriemia. Cuatro pacientes fueron excluidos por no encontrarse el expediente en registros médicos. De estos, 101 (54%) fueron identificados como bacteriemias por *K. pneumoniae* BLEE, donde se eliminaron 15 casos generándose números aleatorizados con la función de Excel aleatorio. Los números aleatorios que no salieron se dejaron fuera del estudio para ajustarlos con los controles *K. pneumoniae* no BLEE a la proporción 1:1.

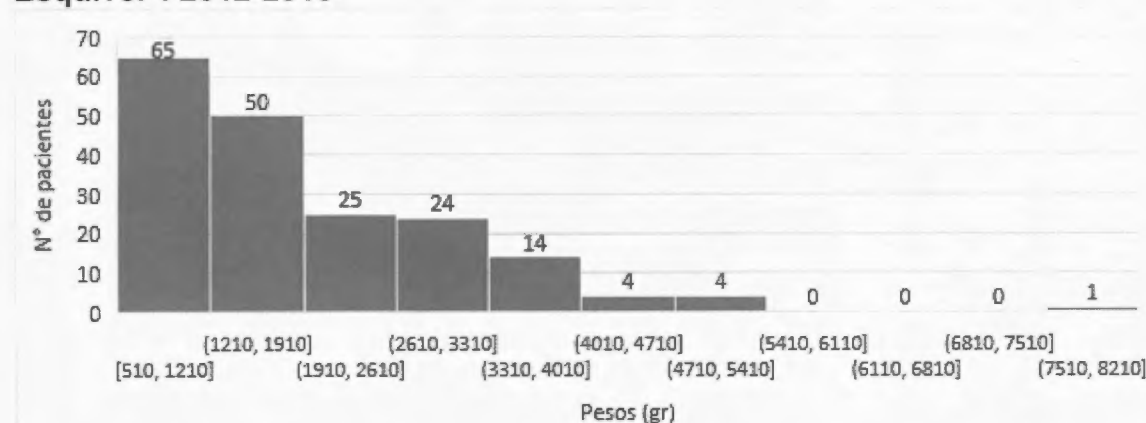
**Tabla 1. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae* según sexo, de la Sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel", 2012-2016**

Sexo del paciente	Pacientes					
	BLEE				Total	
	Si		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Femenino	44	23.5	37	19.8	81	43.3
Masculino	57	30.5	49	26.2	106	56.7
Total	101	54.0	86	46.0	187	100.0

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

La muestra está conformada por 187 pacientes de la sala de neonatología del Hospital pediátrico José Renán Esquivel, de los cuales un 54% desarrollaron la bacteriemia por *K. pneumoniae* BLEE, de éstos, 23.5% son del sexo femenino y el 30.5% son del sexo masculino.

**Gráfica 1. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, según peso de la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

La distribución de los niños, según sus pesos (en gramos), muestra que los pesos de los niños más frecuentes se ubican en un rango de 510 a 1201 gr., 65 (35%).

**Tabla 2. Promedio y desviación estándar de los pesos de los pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, según peso en la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**

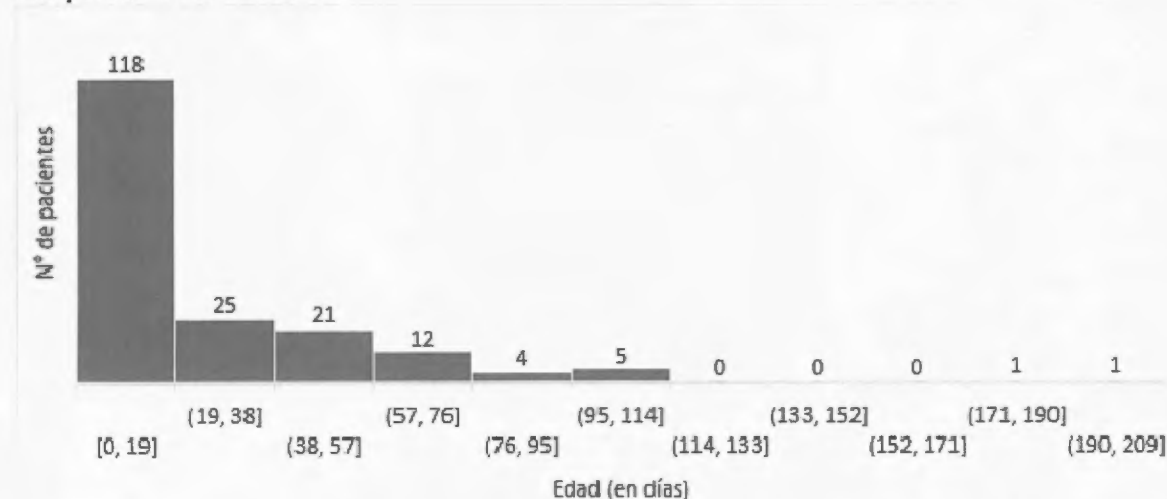
Peso del paciente (gr.)	BLEE		Total
	Si	No	
<b>Promedio</b>	1862.2	1943.0	1899.4
<b>Desviación estándar</b>	1146.8	1146.5	1144.3

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

Los registros indican que los niños contaban con un peso promedio de 1899.4 gr. y una desviación estándar 1144.3 gr. Los niños que desarrollaron la bacteriemia por *K. pneumoniae* por BLEE presentaron un peso menor que

aquellos que no presentaban la *K. pneumoniae* BLEE, aunque estadísticamente no hay diferencias al nivel del 5%.

**Gráfica 2. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae* según edad en la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

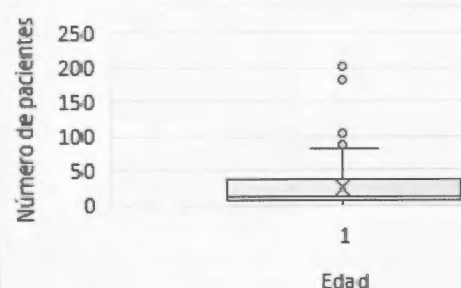
En cuanto a la edad de los pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, se determinó que la mayor proporción de estos se encontraron entre 0 a 19 días de nacidos (63%).

**Tabla 3. Promedio y desviación estándar de la edad de los pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, casos y controles de la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**

Edad das	BLEE		Total
	Si	No	
<b>Promedio</b>	25.2	25.1	25.3
<b>Desviación estándar</b>	28.8	31.8	30.4

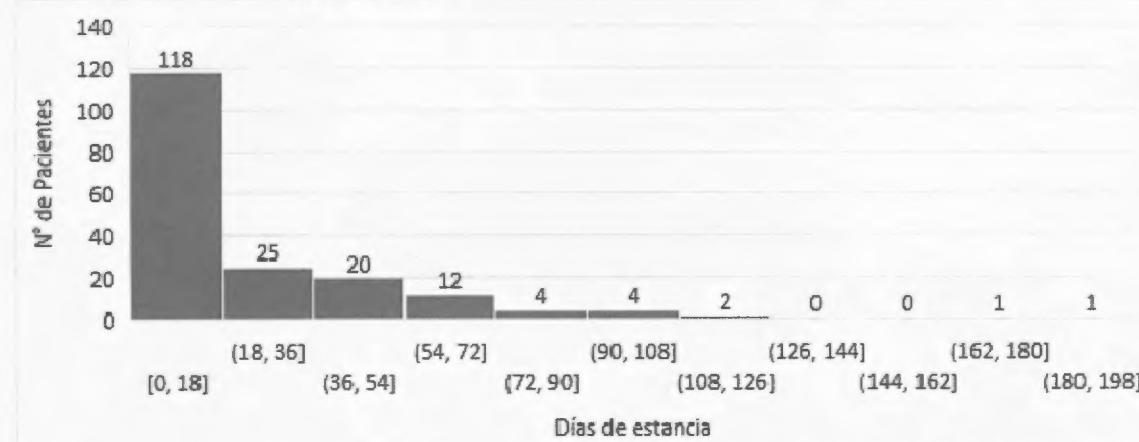
Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

La edad promedio de los niños, es de 25.3 días de nacidos con 30.4 días de desviación estándar, es decir,  $25.3 \pm 30.4$ . En el grupo de niños con bacteriemia por *K. pneumoniae* BLEE, y no BLEE, las edades no presentaron diferencias estadísticamente significativas, al nivel del 5%.



La edad mediana de los niños se estimó en 17 días de nacidos.

**Gráfica 3. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae* según días de estancia en la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

Con relación a los días de estancia, el 63% de los niños permanecen hasta 18 días hospitalizados. En otro estudio, los lactantes que fueron infectados con *K. pneumoniae* BLEE componen el único grupo que tenía una larga estancia hospitalaria significativamente más larga que la muestra total de los recién nacidos comparados. Aunque no se encontraron estudios previos que estimaba el total de costos atribuibles a infecciones por *K. pneumoniae* BLEE en pacientes de UCIN, se ha informado de que los pacientes de edad avanzada con *K. pneumoniae* BLEE tuvieron 18 días más que los demás pacientes similares con otras infecciones asociados a un hospital ( $p = .03$ ) (Stone et al., 2003).

**Tabla 4. Promedio y desviación estándar de días de estancia de los pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, casos y controles de la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**

Días de estancia hospitalaria	BLEE		Total
	Si	No	
<b>Promedio</b>	24.2	24.2	24.2
<b>Desviación estándar</b>	30.0	28.9	29.4

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

En promedio, los niños permanecen  $24.2 \pm 29.4$  días hospitalizados.

Estadísticamente no se encontró diferencias entre los grupos casos (Con BLEE)

y los controles (No BLEE).



**Tabla 5. Factores de riesgo estudiados para buscar la asociación por bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE, en la Sala de Neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**

Factores de Riesgo		Total	BLEE	No BLEE	Chi-cuadrado	Valor-p	OR
	Total	172	86	86			
Larga estancia hospitalaria	Si	81	40	41	0.023	0.879	*
	No	91	46	45			
	Total	172	86	86			
Infección del tracto urinario	Si	7	3	4	0.149	0.705	*
	No	165	83	82			
	Total	172	86	86			
Procedimientos invasivos	Si	87	48	39	1.884	0.170	*
	No	120	38	82			
	Total	207	86	121			
Cirugía durante la hospitalización	Si	52	28	24	0.441	0.507	*
	No	120	58	62			
	Total	172	86	86			
Uso de esteroides	Si	34	21	13	2.346	0.126	*
	No	138	65	73			
	Total	172	86	86			
Exposición previa a los antibióticos	Si	126	74	52	14.363	0.0001	4.032
	No	46	12	34			
		172	86	86			

OR=Odds ratio; IC=Intervalos de confianza; \* N/A=No aplica; BLEE=Betalactamasa de espectro extendido; \*Valor de  $p < 0.05$  muestra relación estadísticamente significativa

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

Este cuadro resume todos los factores de riesgo estudiados, a continuación se describe cada variable de forma individual.

**Tabla 6. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, según larga estancia hospitalaria en la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**

Larga Estancia Hospitalaria	Pacientes					
	BLEE				Total	
	Si		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Si</b>	40	23.3	41	23.8	81	47.1
<b>No</b>	46	26.7	45	26.2	91	52.9
<b>Total</b>	86	50.0	86	50.0	175	100
<b>Chi Cuadrado</b>	0.023, p = 0.879					

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

Se realizó un análisis de asociación mediante tablas de contingencias para evaluar la posible relación de los grupos de neonatos, casos (con BLEE) y controles (no BLEE).

Según si el paciente mantuvo como factor de riesgo, larga estancia de hospitalización, no se encontró relación estadísticamente significativa a nivel del 5%, al igual que (Francisco Tuon et al., 2011)(Shanthi & Sekar, 2001)(Cheol In et al., 2004), hallaron que la larga duración de la hospitalización no ha sido un factor de riesgo asociado, lo que concuerda con este estudio.

Aunque en otros estudios, los casos *K. pneumoniae* BLEE fueron significativamente mayores que los controles sin bacteriemia por *K. pneumoniae* para la larga estancia hospitalaria, los casos *K. pneumoniae* no BLEE también fueron significativamente mayores que los controles sin bacteriemia por *K. pneumoniae* y se asoció con una larga hospitalización (Tumbarello et al., 2006), podemos ver que difiere a este estudio ya que ellos analizaron pacientes sin

bacteriemia como controles mientras que en este estudio se utilizó los No BLEE como controles

En otro estudio de casos y controles se encontró que los pacientes con larga estancia hospitalaria eran más propensos a tener una infección con BLEE (Shanthi & Sekar 2001) los pacientes con alto riesgo de infección por microorganismos BLEE son a menudo enfermos graves con historias de largas estancias hospitalarias (Tumbarello et al 2007) sin embargo estos datos no fueron reproducibles en este estudio

El hecho de que la larga hospitalización fue identificado como un factor de riesgo para el aislamiento de las dos cepas tanto *K pneumoniae* productoras de BLEE y *K pneumoniae* no productoras de BLEE no es sorprendente. Como patógeno oportunista *K pneumoniae* ataca principalmente a los individuos inmunocomprometidos que son hospitalizados por enfermedades de base grave la vulnerabilidad a la infección con una cepa bacteriana resistente también se aumentó por la terapia antimicrobiana previa que también es más probable en pacientes durante larga estancia hospitalaria (Tumbarello et al 2006)

A diferencia del estudio (Gurtnke et al 2014) se ha visto un aumento significativo en la duración de la estancia hospitalaria debido a las cepas BLEE. Los datos que confirman este resultado y distinguiendo entre duración de la estancia antes y después del inicio de la infección del torrente sanguíneo se ha demostrado que este efecto se basa principalmente en la aparición de la duración hospitalaria antes de la bacteriemia (Mosqueda Gomez et al 2008) en su estudio y en otros estudios similares otros factores pueden influir en el resultado la

duracion de la estancia hospitalaria (> 3 dias) se encontro como un factor de riesgo significativo  $p = 0.01$  para la adquisicion de cepas productoras de BLEE. Esto es coherente con el hallazgo de Shanthi y Sekar 2010 (Shaikh et al 2015) sin embargo todos estos datos se obtuvieron en una poblacion adulta ademas que la variable que se operacionalizo en este estudio se tomo en cuenta para larga estancia hospitalaria mayor de 15 dias y en estos estudios se uso mas de 3 dias.

Los pacientes con *K pneumoniae* BLEE tienen mayor duracion de la hospitalizacion (Lin et al 2003) tuvo la misma conclusion. Cincuenta y tres por ciento de las muestras de los pacientes de casos se recogieron dos semanas o mas despues de la admision. Esto significa que cuanto mas tiempo los pacientes fueron hospitalizados mas propensos eran a adquirir *K pneumoniae* BLEE quizas debido a que recibieron intervenciones mas invasivas y antibioticos. Pero si se trata adecuadamente ambos grupos tienen resultados similares.

**Tabla 7. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, según infección del tracto urinario en la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**

Infección por Tracto Urinario	Pacientes					
	BLEE				Total	
	Si		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	3	1.7	4	2.3	7	4.1
No	83	48.3	82	47.7	165	95.9
Total	86	50	86	50	172	100.0
Chi Cuadrado	0.149, p = 0.700					
Test Exacto de Fisher	p= 0.705					

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

No se encontró relación estadísticamente significativa al nivel del 5%, según la presencia o no de infección del tracto urinario, al igual que el estudio de (Wu et al., 2010), que no encontró factor de riesgo significativo  $p=0.053$ .

En otro informe, la infección del tracto urinario es la fuente más común de infección del torrente sanguíneo por bacterias BLEE (Ho, Chan, Tsang, Wong, & Young, 2002). Los casos *K. pneumoniae* BLEE fueron significativamente mayores que los controles sin bacteriemia por *K. pneumoniae* para tasas de infecciones urinaria anteriores (Tumbarello et al., 2006), se debe señalar que los controles de ese estudio son diferentes a este ya que no poseen la *K. pneumoniae* No BLEE, sino que utilizan pacientes sin la bacteriemia, además en un estudio retrospectivo de casos-controles que compara una cohorte de 50 casos de enterobacteria BLEE con 100 controles sin BLEE realizado en Hong Kong entre 1996-1998 muestra como factor de riesgo independiente en el análisis univariante el foco urinario (García Hernández et al., 2011), también se identificó la infección del tracto urinario es la fuente más común de infección del torrente sanguíneo por bacterias

BLEE (Ho et al 2002) un dato a destacar es que los pacientes con urocultivos positivos para *K pneumoniae* solo representan un 4.1 % del total de los pacientes por lo tanto hubo tan pocos neonatos con infeccion del tracto urinario (ITU) que se reduce la solidez estadística para evaluar este factor de riesgo (Mendelson et al 2005) encontro que la tasa de infeccion de las vias urinarias adquiridas en el hospital por *K pneumoniae* BLEE fue del 19% en el 2000

**Tabla 8. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, según la presencia o no de procedimientos invasivos en la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel", 2012-2016**

Procedimientos invasivos	Pacientes					
	BLEE				Total	
	Si		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	48	23.2	39	18.8	87	42.0
No	38	18.4	82	39.6	120	58.0
Total	86	41.5	121	58.5	207	100
Chi Cuadrado	1.884. p=0.170					

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

No se encontró relación estadísticamente significativa al nivel del 5%, según la presencia o no de procedimientos invasivos. Al igual que este estudio, el de (Shaikh et al., 2015) concluyó que la presencia de un dispositivo invasivo no se asoció significativamente con la adquisición de *K. pneumoniae* BLEE entre los pacientes estudiados, además en un estudio de casos y controles se encontró que no hubo significancia estadística en los pacientes con procedimientos invasivos tales como catéter urinario, catéter venoso central y ventilación mecánica entre el grupo de casos y el grupo controles (Du et al., 2002).

Según el estudio de (Tumbarello et al., 2006) muchos de los pacientes infectados por *K. pneumoniae* productoras de BLEE se habían sometido a procedimientos invasivos como la cateterización urinaria, que también fue un factor común en el grupo *K. pneumoniae* no productores de BLEE. (Nakai et al., 2016) en su estudio nos alegan que la colonización con un organismo resistente es a menudo el precursor a la infección y la duración de los dispositivos médicos invasivos aumenta el riesgo de que un paciente desarrolle una infección, que no

necesariamente tiene que ser por un organismo multirresistente (Chopra et al 2015) al comparar los pacientes con bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE con los controles no BLEE el unico factor de riesgo independiente para infeccion fue la presencia de una sonda vesical permanente Un cateter urinario permanente se asocia con la presencia de la enfermedad subyacente y proporciona un medio para la colonizacion bacteriana y la infeccion de las vias urinarias *K pneumoniae* es una causa comun de infeccion del tracto urinario que puede progresar a bacteriemia(Chopra et al 2015) los factores de riesgo para la adquisicion *K pneumoniae* BLEE discutido como cateter venoso central y el uso de antimicrobianos se asociaron a unidad de cuidados intensivos neonatales El uso de cateter venoso central eran uno de los factores de riesgo independientes para la infeccion pero no fue un predictor independiente de la infeccion cuando el cateter venoso central esta controlado por la duracion de la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales Anteriormente la colonizacion por *K pneumoniae* BLEE tambien se asocio independientemente con la infeccion por *K pneumoniae* BLEE entre los pacientes adultos(Pessoa Silva et al 2003)

Se encontro que no hay relacion estadisticamente significativa al nivel de 5% para la presencia o no de procedimientos invasivos sin embargo cuando se realiza el analisis bi variado podemos ver que hay una tendencia pero no hay relacion estadisticamente significativa al nivel de 5% en los siguientes dispositivos Cateter venoso central OR=1.51 p=0.231 Cateter arterial OR= 1.16 p=0.787 Nutricion parenteral OR=1.33 p=0.357 Cateter percutaneo OR=1.32 p=0.600 Ventilacion mecanica OR=1.07 p=0.856 Cateter Foley OR=1.52



$p=0.650$  (ver Tabla 12) a razón de esto se plantea la hipótesis de que aumentando la muestra o realizando un estudio solamente de factores de riesgo y controlar todas las variables posibles se obtendrían resultados más precisos. El resto de los procedimientos invasivos no se pudo realizar el análisis independiente ya que la cantidad de muestra fue insuficiente para realizar el análisis estadístico (Tubo endotraqueal tubo nasofaríngeo tubo pleural). Según (Chopra et al. 2015) la presencia de un catéter venoso central era una fuerte, única e independiente factor de riesgo para la adquisición de bacteriemia por organismos productores de BLEE. La presencia de estos dispositivos permanentes se ha informado anteriormente como un factor significativo de riesgo para bacteriemia por organismos BLEE. La asociación entre el catéter venoso central y bacteriemia por organismos productores de BLEE no es inesperado porque los catéteres venosos centrales proporcionan una ruta directa para que las bacterias invadan el torrente sanguíneo (Tuon et al. 2011) encontró que factores de riesgo para la adquisición de bacteriemias por cepas de *K. pneumoniae* BLEE fueron procedimientos invasivos que incluían vía venosa central y la ventilación mecánica (Tumbarello et al. 2007) encontraron que los pacientes con alto riesgo de infección por microorganismos BLEE son a menudo enfermos graves con exposición prolongada a dispositivos y/o procedimientos médicos invasivos (Martínez Aguilar, Anaya Arriaga & Ávila-Figueroa 2001) concluyeron que el uso de catéteres intravenosos y la ventilación mecánica son los principales factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de bacteriemia. En este estudio un hallazgo interesante es la variable catéter umbilical, mostró una relación estadísticamente

significativa entre el grupo BLEE no BLEE OR=2.81  $p=0.012$  (Tabla 12). Quiere decir que un paciente con el factor de riesgo cateter umbilical está 2.81 más predispuesto a padecer de una bacteriemia por *K. pneumoniae* BLEE. Los cateteres umbilicales normalmente son insertados en los primeros días de vida, son de corto uso y reemplazados. La recomendación es que tengan como máximo 14 días para su sustitución. El riesgo de bacteriemia asociada al uso de cateter umbilical aumenta con el tiempo de inserción del cateter, más allá del día 4. Por lo tanto se recomienda la práctica de remoción temprana. El riesgo de bacteriemia asociada al cateter aumenta dentro de la primera semana luego de la inserción del cateter umbilical. Es justificable la remoción temprana dentro de dos o tres días si es viable (Sanderson et al. 2017).

Los factores de riesgo independientes identificados por un modelo de regresión logística incondicional en la que la infección por BLEE la variable dependiente se ajustó por edad, sexo y la enfermedad subyacente fue el uso de una sonda nasogastrica (Peña et al. 2006). La intubación / traqueotomía era un riesgo de tener un organismo BLEE. Asociación de ventilación prolongada y la adquisición de organismos resistentes ha sido bien establecido ya que estos pacientes tienden a ser más debilitados, tienen una mayor exposición a los supresores de ácidos, agentes antimicrobianos y tienen riesgo para la aspiración y la adquisición nosocomial (Nakai et al. 2016). En este estudio estas variables no se pudieron contrastar con este estudio ya que la muestra fue insuficiente. Además que este estudio no cumplía con ese diseño metodológico (Lin et al. 2003). Encontró que la traqueotomía, la inserción de un cateter de Foley, tubo endotraqueal, sonda

nasogastrica y un cateter venoso central fueron factores de riesgo en la adquisicion de *K pneumoniae* BLEE (Lin et al 2003) no dicen que en estudios previos han sugerido que los cateteres Foley cateteres venosos centrales cateteres arteriales tubos endotraqueales respiradores y nutricion parenteral total podria estar relacionado con la colonizacion o infeccion por enterobacterias productoras de BLEE Se encontro que la traqueotomia la insercion de un cateter de Foley tubo endotraqueal sonda nasogastrica y un cateter venoso central fueron factores de riesgo en la adquisicion de *K pneumoniae* BLEE (Lin et al 2003) encuentran que los factores de riesgo para la adquisicion de *K pneumoniae* BLEE incluyen traqueotomia Mediante el analisis de los datos pertinentes y las características clinicas los medicos deben darse cuenta cuando los microorganismos multirresistentes pueden afectar a este grupo de pacientes

Los pacientes con cateterismo urinario estan en riesgo de adquirir bacteriemia debido a productores de BLEE en comparacion con los no productores de BLEE(Wu et al 2010) Al igual que en varios otros estudios se identifico a los cateteres urinarios como un importante factor de riesgo para la infeccion por microorganismos BLEE(Ho et al 2002) el cateterismo urinario fue una de las variables independientes asociados con la presencia de bacterias productoras de BLEE(Mendelson et al 2005) esta variable no se comparo con este estudio por falta de muestra en el analisis bi variado

(Pessoa Silva et al 2003) observo una asociacion negativa entre el uso de un de cateter venoso central o ventilador y la colonizacion con *K pneumoniae* BLEE Estos procedimientos sirven como sustituto de manejo especial reservado para

los recién nacidos más susceptibles. La manipulación innecesaria de estos recién nacidos críticamente enfermos no es recomendable y podría haber evitado la exposición a *K pneumoniae* BLEE especialmente en el periodo inicial de la hospitalización. Más allá de 10 días en la unidad de cuidados intensivos neonatal la asociación negativa del uso de carbapenem anterior se explica por su efecto contra las cepas *K pneumoniae* BLEE.

Estudios previos han encontrado que procedimientos invasivos y el uso de antibióticos son factores de riesgo importantes para el desarrollo de enterobacterias productoras de BLEE. Se encontró que estos parámetros se correlacionaron con la presencia de bacterias productoras de BLEE (Mendelson et al 2005).

La alta frecuencia de procedimientos invasivos pueden todos estos reducir la resistencia de los pacientes a bacterias exógenas, el aumento de riesgo de infecciones cruzadas y la creación de un reservorio ideal para *K pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos (Tumbarello et al 2006).

**Tabla 9. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, según cirugía durante la hospitalización en la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**

Hospital del Niño Dr. César Ronan Esquivel 2012-2016						
Cirugía durante la hospitalización	Pacientes					
	BLEE				Total	
	Si		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	28	16.3	24	14.0	52	30.2
No	58	33.7	62	36.0	120	69.8
Total	86	50.0	86	50.0	172	100.0
Chi Cuadrado	0.441, p = 0.507					

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

No se encontró relación estadísticamente significativa al nivel del 5%, según la presencia o no de cirugía durante la hospitalización, al igual que otro estudio donde la cirugía no mostró significancia estadística con una  $p=0.508$  (Lizaso et al., 2008), como se muestra en los estudios de (Chopra et al., 2015) (Du et al., 2002) en el análisis bi-variante de casos de BLEE, en comparación con su controles emparejados, no se demostró que la cirugía fuera un factor de riesgo para la adquisición de bacteriemia para microorganismos BLEE, como podemos ver tenemos varios estudios que respaldan los resultados de este estudio.

En un estudio de casos y controles, 103 pacientes hospitalizados se identificaron con una o más muestras clínicas positivas para BLEE, donde se encontró una significancia estadística con una  $p<0.01$  para la cirugía, sin embargo no estuvo asociada como factor de riesgo de bacteriemia por BLEE (Peña et al., 2006).

El estudio de (Nakai et al., 2016) difiere a este ya que se identificó la cirugía mayor dentro de los 60 días como factor de riesgo para la infección por

enterobacterias productoras de BLEE y nos dice que tienen mas probabilidades para la infeccion y la adquisicion de bacteriemia

**Tabla 10. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, según uso de esteroides en la sala de neonatología del Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". 2012-2016**

Uso de Esteroides	Pacientes					
	BLEE				Total	
	Si		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	21	12.2	13	7.6	34	19.8
No	65	37.8	73	42.4	138	80.2
Total	86	50.0	86	50.0	172	100.0
Chi Cuadrado	2.346, p = 0.126					

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

No se encontró relación estadísticamente significativa al nivel del 5%, según la presencia o no de uso de esteroides, resultados semejantes dieron en un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal desde marzo a diciembre del 2006, en un hospital universitario de 350 cama de Argentina, donde se reclutó todos los pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos de origen intrahospitalario y no se encontró significancia estadística para el uso de corticosteroides con una  $p=0.935$  (Lizaso et al., 2008), además de una investigación realizada en el Hospital del Colegio Médico Unión de Pekín, un hospital universitario con aproximadamente 1.200 camas, de manera retrospectiva se identificó a todos los pacientes que tuvieron un episodio documentado de bacteriemia nosocomial causada por *K. pneumoniae* durante la hospitalización y se encontró que no hubo significancia estadística para el uso de coticosteroides entre el grupo de casos y el grupo de controles (Du et al., 2002) y en un estudio de casos y controles se encontró que no hubo significancia estadística para el uso de coticoesteroides entre el grupo de casos y el grupo controles (Tumbarello et al., 2006); (Cheol In et

al 2004) los datos de estos estudios van de acuerdo a lo encontrado por este estudio en el análisis estadístico

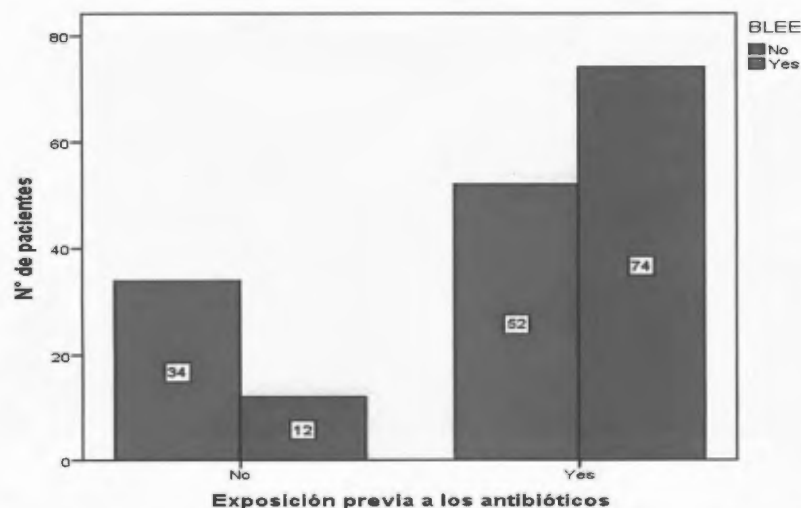


**Tabla 11. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae* según exposición previa a los antibióticos en la Sala de Neonatología del Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel. 2012-2016**

Exposición previa a los antibióticos	Pacientes					
	BLEE				Total	
	Si		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	74	43.0	52	30.2	126	73.3
No	12	7.0	34	19.8	46	26.7
Total	86	50.0	86	50.0	172	100.0
Chi Cuadrado	14.363, p = 0.0001					
OR=	4.032					

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

**Gráfica 4. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae* según exposición previa a los antibióticos en la Sala de Neonatología del Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel”. 2012-2016**



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la Sala de Neonatología. 2012-2016

Se encontró relación estadística altamente significativa al nivel del 5%, según la exposición previa a los antibióticos. El OR se determinó en 4.032. Es decir que un paciente que este expuesto a los antibióticos totales (Amicacina, gentamicina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, meropenem, ciprofloxacina, clindamicina,

oxacilina vancomicina piperacilina/tazobactam) esta 4 0 mas predispuesto a adquirir una bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE Este hallazgo comparado con otros estudios esta en concordancia con (Tumbarello et al 2007) que dice que la exposicion previa a la terapia antimicrobiana es un factor de riesgo bien reconocido para la adquisicion de un organismo productor de BLEE La presencia de un determinante BLEE reduce significativamente el numero de agentes antimicrobianos a su origen nosocomial y las conexiones frecuentes entre los genes de BLEE a menudo presentan fenotipos complejos resistentes a multiples farmacos

(Tumbarello et al 2006) al comparar los casos con los controles la diferencia mas sorprendente observada fue el hecho de que el tratamiento antimicrobiano previo se asocia unicamente con *K pneumoniae* BLEE en infecciones del torrente sanguineo El uso de antimicrobianos previos se ha asociado con la aparicion de cepas productoras de BLEE de la familia Enterobacteriaceae La terapia con antibioticos promueve la colonizacion o infeccion del paciente tratado por organismos resistentes mediante la erradicacion de cepas sensibles y modificacion de la resistencia del huesped a la colonizacion La erradicacion o reduccion de la microbiota normal sensible a los antimicrobianos tambien pueden aumentar la vulnerabilidad a la adquisicion de nuevas cepas Este efecto se puede aumentar el riesgo de colonizacion por organismos resistentes en caso de exposicion durante o poco despues del tratamiento antibiotico Ademias un organismo que es resistente a multiples farmacos puede ser mas sujeto a la seleccion por el uso de cualquiera de estos farmacos Mas de la mitad de las

cepas de *K pneumoniae* productoras de BLEE fueron co resistentes a las fluoroquinolonas. Este tipo de resistencia reduce las opciones terapéuticas para las infecciones causadas por los productores de BLEE y un control cuidadoso de su propagación es por lo tanto extremadamente importante.

Según (Lautenbach et al 2001) la exposición total de los antimicrobianos fue el único factor de riesgo independiente de infección por *K pneumoniae* productora de BLEE, resultado comparable a este estudio. Además, el análisis epidemiológico molecular reveló que muchas de las *K pneumoniae* BLEE estaban estrechamente relacionadas. Estos resultados sugieren que si los intentos para controlar los brotes de infecciones debidas a estos organismos han de tener éxito, estos esfuerzos deben hacer hincapié en el uso racional y juicioso de todos los agentes antimicrobianos. También hay que destacar la atención cuidadosa a las precauciones de barrera para prevenir la propagación nosocomial de infecciones por *K pneumoniae* productora de BLEE. La infección de *K pneumoniae* BLEE se asoció con una duración significativamente más larga de la estancia hospitalaria y mayores gastos del hospital, lo que demuestra que estas infecciones tienen un impacto importante sobre los resultados clínicos.

El uso de ciertos antibióticos se asoció con la infección por *K pneumoniae* BLEE. Además de una mayor exposición a las cefalosporinas de espectro extendido, también se señaló un número significativamente mayor de pacientes casos que de los pacientes controles que habían sido expuesto a aminoglucósidos. En este estudio la amikacina se relacionó con bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE en los pacientes que recibieron terapia antimicrobiana.

antes de la bacteriemia  $OR=2.02$   $p=0.018$  lo que concuerda con el citado estudio ademas se han realizado experimentos de conjugacion demostrando que la resistencia a estos farmacos se asocia con la presencia de un plasmido conjugativo que confiere resistencia a los aminoglucosidos y ademas del fenotipo BLEE Colocalizacion de multiples genes de resistencia a un plasmido que lleva los genes que median BLEE se ha informado en otras partes Estos datos sugieren que la propagacion de BLEE puede ser en parte debido al efecto selectivo de otros antibioticos(Lautenbach et al 2001) los aminoglucosidos tienen una capacidad dependiente de la concentracion bactericida y la concentracion maxima en suero proporcion area de CIM bajo la curva de la razon de concentracion de CIM son los parametros mas importantes con los que se correlacionan las eficacias de los aminoglucosidos Las CIM de aminoglucosidos para organismos BLEE a menudo son elevados Segun (Pinzon Castillo De Leon & Nieto 2016) en el informe de sensibilidad acumulada del 2016 la CIM 90 de ampicacina dio  $16\text{ }\mu\text{g}$  que resulta ser un CIM alto a pesar de ser sensible por la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) Es posible que la concentracion maxima disminuye en la relacion de suero / CIM con el aumento de las CIM se provoca el fracaso clinico Los aminoglucosidos solos no deben ser utilizados para el tratamiento de infecciones del torrente sanguineo causadas por organismos productores de BLEE con sensibilidades reducidas a los aminoglucosidos a pesar de que los organismos se encuentran en el rango de sensibles por medio de pruebas in vitro(Kim et al 2002)

Los factores de riesgo independientes identificados por un modelo de regresión logística incondicional en la que la infección por BLEE fue la variable dependiente con ajuste por edad el sexo la enfermedad subyacente fue la terapia antibiótica anterior (Peña et al 2006) en otro estudio se obtuvo resultados que muestran una fuerte asociación entre la infección por *K pneumoniae* BLEE y el uso de antibióticos que postula que múltiples eventos pueden ser necesarios para la infección con *K pneumoniae* BLEE se pueda desarrollar En primer lugar el paciente debe adquirir *K pneumoniae* BLEE a través del contacto con un profesional de la salud o colonizado por fomites contaminados En segundo lugar el aislamiento debe surgir como resultado del efecto selectivo del uso de antibióticos (Lautenbach et al 2001) la mayoría de las intervenciones destinadas a limitar el uso de antibióticos se han centrado en la restricción del uso de cefalosporinas de espectro extendido y solamente han tenido un éxito modesto esto sucede en el hospital que a pesar de que las cefalosporinas están restringidas en esta sala tenemos un alto porcentaje de BLEE La infección con *K pneumoniae* BLEE puede estar relacionado con el uso de varios antibióticos diferentes pero está más estrechamente relacionada con el uso de antibióticos totales La eliminación de una clase de antibióticos o la sustitución de una clase por otra sin abordar plenamente el problema generalizado de uso inapropiado de antibióticos probablemente resultará en un continuo control inadecuado de este tipo de brotes de infección Se debe poner énfasis en el uso racional y juicioso de todos los agentes antimicrobianos (Lautenbach et al 2001) Gentamicina utilizado en la terapia empírica en el análisis bivariado dio una relación altamente estadística

$p=0.043$  (Ver Tabla 13) con una asociación negativa este resultado debe ser comprobado con una muestra mayor ya que este antibiótico no es utilizado en la terapia empírica por lo cual no podemos sacar una conclusión

Podemos ver que en el estudio (Mosqueda Gomez et al 2008) resultó que los pacientes infectados con *K pneumoniae* BLEE fue similar en términos generales con el resultado de los controles. Hay varias razones que pueden explicar este hallazgo. Los resultados indican claramente que estas cepas son diversas ya que no parecen ser parte de un brote o un clon específico por lo general inicialmente prescribir al menos dos antibióticos para tratar cualquier episodio de bacteriemia casi siempre incluidos un betalactámico y un aminoglucósido una vez que se confirmó la presencia de un organismo productor de BLEE la terapia inicial se modifica en consecuencia el número de bacteriemias por *K pneumoniae* BLEE puede no ser lo suficientemente grande como para asegurar el poder estadístico

Las exposiciones previas a cefepima y combinaciones de betalactámicos /inhibidores de betalactámicos fueron identificados como factores de riesgo independientes únicos para la adquisición de infecciones causadas por infecciones de BLEE. Aunque estos agentes son más estables a la degradación por BLEE en comparación con cefalosporinas de tercera generación que no son tan estables o activas como los carbapenem. Combinaciones de betalactámicos /inhibidores de betalactámicos han sido reportados por otros investigadores como factores de riesgo para infecciones productoras de BLEE (Chopra et al 2015)

Piperacilina tazobactam se utiliza con frecuencia para el tratamiento empírico de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Por desgracia este agente

$p=0.043$  (Ver Tabla 13) con una asociación negativa este resultado debe ser comprobado con una muestra mayor ya que este antibiótico no es utilizado en la terapia empírica por lo cual no podemos sacar una conclusión

Podemos ver que en el estudio (Mosqueda Gomez et al 2008) resultó que los pacientes infectados con *K pneumoniae* BLEE fue similar en términos generales con el resultado de los controles. Hay varias razones que pueden explicar este hallazgo. Los resultados indican claramente que estas cepas son diversas ya que no parecen ser parte de un brote o un clon específico por lo general inicialmente prescribir al menos dos antibióticos para tratar cualquier episodio de bacteriemia casi siempre incluidos un betalactámico y un aminoglucósido una vez que se confirmó la presencia de un organismo productor de BLEE la terapia inicial se modifica en consecuencia el número de bacteriemias por *K pneumoniae* BLEE puede no ser lo suficientemente grande como para asegurar el poder estadístico

Las exposiciones previas a cefepima y combinaciones de betalactámicos /inhibidores de betalactámicos fueron identificados como factores de riesgo independientes únicos para la adquisición de infecciones causadas por infecciones de BLEE. Aunque estos agentes son más estables a la degradación por BLEE en comparación con cefalosporinas de tercera generación que no son tan estables o activas como los carbapenem. Combinaciones de betalactámicos /inhibidores de betalactámicos han sido reportados por otros investigadores como factores de riesgo para infecciones productoras de BLEE (Chopra et al 2015)

Piperacilina tazobactam se utiliza con frecuencia para el tratamiento empírico de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Por desgracia este agente

$p=0.043$  (Ver Tabla 13) con una asociación negativa este resultado debe ser comprobado con una muestra mayor ya que este antibiótico no es utilizado en la terapia empírica por lo cual no podemos sacar una conclusión

Podemos ver que en el estudio (Mosqueda Gomez et al 2008) resultó que los pacientes infectados con *K pneumoniae* BLEE fue similar en términos generales con el resultado de los controles. Hay varias razones que pueden explicar este hallazgo. Los resultados indican claramente que estas cepas son diversas ya que no parecen ser parte de un brote o un clon específico por lo general inicialmente prescribir al menos dos antibióticos para tratar cualquier episodio de bacteriemia casi siempre incluidos un betalactámico y un aminoglucósido una vez que se confirmó la presencia de un organismo productor de BLEE la terapia inicial se modifica en consecuencia el número de bacteriemias por *K pneumoniae* BLEE puede no ser lo suficientemente grande como para asegurar el poder estadístico

Las exposiciones previas a cefepima y combinaciones de betalactámicos /inhibidores de betalactámicos fueron identificados como factores de riesgo independientes únicos para la adquisición de infecciones causadas por infecciones de BLEE. Aunque estos agentes son más estables a la degradación por BLEE en comparación con cefalosporinas de tercera generación que no son tan estables o activas como los carbapenem. Combinaciones de betalactámicos /inhibidores de betalactámicos han sido reportados por otros investigadores como factores de riesgo para infecciones productoras de BLEE (Chopra et al 2015)

Piperacilina tazobactam se utiliza con frecuencia para el tratamiento empírico de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Por desgracia este agente



## 23 Conclusiones

- Se identifico que la exposicion a terapia de antibioticos totales (amicacina gentamicina ampicilina ampicilina/sulbactam meropenem ciprofloxacina clindamicina oxacilina vancomicina piperacilina/tazobactam) esta asociado a la bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE se encontro relacion estadistica altamente significativa al nivel del 5% segun la presencia o no de exposicion previa a los antibioticos El OR se determino en 4.063 que quiere decir que un paciente con exposicion previa a antibioticos tiene una predisposicion 4.1 mas veces de adquirir una bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE que un paciente a adquirir *Klebsiella pneumoniae* no BLEE
- No se establecio si la infeccion del tracto urinario esta asociada a bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE ya que no se encontro relacion estadisticamente significativa al nivel del 5% segun la presencia o no de infeccion del tracto urinario
- No se describio si los procedimientos invasivos (cateter urinario cateter venoso central ventilacion mecanica cateter arterial nutricion parenteral cateter Foley) se asocian con bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE ya que no se encontro relacion estadisticamente significativa al nivel del 5% segun la presencia o no de los procedimientos invasivos

- El cateter umbilical se relaciono estadisticamente con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE OR=2.81 p=0.012
- No se Identifico que la cirugia durante la hospitalizacion este asociada a la bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE ya que no se encontro relacion estadisticamente significativa al nivel del 5% segun la presencia o no de cirugia durante la hospitalizacion
- No se determino si el uso de esteroides se asocia a la bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE ya que no se encontro relacion estadisticamente significativa al nivel del 5% segun la presencia o no de uso de esteroides durante la hospitalizacion
- No se determino si la larga estancia hospitalaria se asocia con la bacteriemia por *K pneumoniae* BLEE ya que no se encontro relacion estadisticamente significativa al nivel del 5% segun la presencia o no de uso de esteroides durante la hospitalizacion

## **24 Recomendaciones**

- Realizar un estudio estratificado donde se ajusten las variables por peso edad entre otras y ademas un estudio epidemiologico a nivel molecular de las BLEE en todo el hospital para aumentar el numero de la muestra y robustecer el analisis estadistico
- Ordenar el urocultivo de rutina en los pacientes con los factores de riesgo estudiado para poder predecir algun microorganismo multirresistente que podria infectar al torrente sanguineo
- Realizar un estudio exclusivo de procedimientos invasivos donde se incluyan todos los descritos en la literatura y ampliar la poblacion de estudio a todas las salas criticas del hospital para asi poder hacer un analisis estadistico mas solido
- Estratificar variables como enfermedades graves subyacentes peso al nacer infeccion por bacterias resistentes ya que estan estrechamente relacionadas con la larga estancia hospitalaria por lo tanto deben aparearse estas variables para evitar sesgos
- Implementar un programa de prevencion y control de infecciones para asegurar el uso adecuado de los antimicrobianos con decisiones basadas en los datos de este estudio para pacientes tomando en cuenta los factores de riesgo de bacteriemia en la sala de UCIN

## 25 Consideraciones éticas

Como estudiante de la Maestria de Salud Publica y funcionario del Hospital del Niño con compromiso valores definidos y calidad humana abocados al cumplimiento de la etica en las distintas etapas de la investigacion manteniendo el principio de la confidencialidad y de respeto a los pacientes para que no existan influencias en los resultados por conflicto de intereses no se mantendra ningun tipo de relacion o vinculo familiar que comprometa la investigacion

Se le solicito al comite de Bioetica del Hospital de Niño su autorizacion para la revision de los expedientes clinicos y resultados de laboratorio de las bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE en la sala de neonatologia del Hospital del Niño Dr Jose Renan Esquivel

Segun como lo estipula las leyes en Panama como la Resolucion 201 (de 6 de agosto de 1999) del Ministerio de Salud creo el Comité Nacional de Bioética para regular la investigacion La Ley 68 del 20 de noviembre de 2003 regula los derechos y obligaciones de los pacientes en materia de informacion y decision libre e informada A su vez la Ley 78 (de 17 de diciembre de 2003) da legitimidad al Comité de Bioética Nacional de Investigacion en Salud del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de Salud ademas de la gaceta oficial que crea el comite de Bioetica mediante la resolucion no 563 (28 de marzo de 2007) de acuerdo con el decreto ley numero 17 del 23 de agosto de 1958 por la cual se crea el hospital del niño el Patronato del Hospital del Niño

Se procedio a llenar la carta de confidencialidad suministrada por el Comité de Bioética del Hospital del Niño ademas de la solicitud de revision de expedientes

clínicos y se entregó una copia de mi protocolo al comité de Bioética del Hospital. Todos los datos obtenidos se guardaron bajo llave; solo se utilizaron números de expediente en los formularios de datos. La clave para vincular estos números con los números individuales se guardó por separado bajo llave. La información de identificación individual se destruyó al final del estudio. Todos los resultados solo serán publicados en forma agregada o de grupo para que los pacientes nunca sean identificados. La información de identificación individual no se introdujo en los archivos informáticos.

## 26 Bibliografia

- Cheol In K Kim S H Kim D M Park W B Lee K D Kim H Bin  
Pneumoniae K L (2004) Risk Factors for and Clinical Outcomes of  
Bloodstream Infections Caused By Extended Spectrum Beta Lactamase-  
Producing *Infect Control Hosp Epidemiol* 25(May) 860–867
- Chopra T Marchaim D Johnson P C Chalana I K Tamam Z  
Mohammed M Kaye K S (2015) Risk factors for bloodstream infection  
caused by extended spectrum  $\beta$  lactamase-producing *Escherichia coli* and  
*Klebsiella pneumoniae* A focus on antimicrobials including cefepime  
*American Journal of Infection Control* 43(7) 719–723  
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.02.030>
- Du B Long Y Liu H Chen D Liu D Xu Y & Xie X (2002) Extended  
spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella*  
*pneumoniae* bloodstream infection Risk factors and clinical outcome  
*Intensive Care Medicine* 28(12) 1718–1723  
<https://doi.org/10.1007/s00134-002-1521-1>
- Francisco Tuon F Kruger M Terreri M Penteado Filho S R & Gortz L  
(2011) *Klebsiella* ESBL bacteremia mortality and risk factors *Brazilian*  
*Journal of Infectious Diseases* 15(6) 594–598  
[https://doi.org/10.1016/S1413-8670\(11\)70257-4](https://doi.org/10.1016/S1413-8670(11)70257-4)
- Garcia Hernandez A M Garcia Vazquez E Hernandez Torres A Ruiz J  
Yague G Herrero Martinez J A & Gomez Gomez J (2011)  
Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro  
extendido (BLEE) significacion clinica y perspectivas actuales *Revista*  
*Española de Quimioterapia* ISSN E 0214-3429 Vol 24 Nº 2 2011 Pags  
57-66 24(2) 57–66
- Gurntke S Kohler C Steinmetz I Pfeifer Y Eller C Gastmeier P  
Leistner R (2014) *Molecular epidemiology of extended spectrum beta*  
*lactamase (ESBL)-positive Klebsiella pneumoniae from bloodstream*

- infections and risk factors for mortality Journal of Infection and Chemotherapy* (Vol 20) <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.08.012>
- Ho P L Chan W M Tsang K W T Wong S S Y & Young K (2002) Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended spectrum beta lactamase a case control study of risk factors and outcomes *SCANDINAVIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES* 34(8) 567–573 <https://doi.org/10.1080/00365540210147516>
- Kang C Kim S Park W B Kim H Kim E Oh M Lee K (2004) Bloodstream Infections Due to Beta Lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy Bloodstream Infections Due to Extended Spectrum <sup>NL</sup> Lacta *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48(12) 4574–4581 <https://doi.org/10.1128/AAC.48.12.4574>
- Kim Y Pai H Lee H Park S Choi E Kim J AI K I M E T (2002) Bloodstream Infections by Extended Spectrum <sup>NL</sup> Lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Children Epidemiology and Clinical Outcome *Society* 46(5) 1481–1491 <https://doi.org/10.1128/AAC.46.5.1481>
- Larru B Gong W Vendetti N Sullivan K V Localio R Zaoutis T E & Gerber J S (2016) Bloodstream Infections in Hospitalized Children *The Pediatric Infectious Disease Journal* 35(5) 1 <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001057>
- Lautenbach E Patel J B Bilker W B Edelstein P H & Fishman N O (2001) Extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* risk factors for infection and impact of resistance on outcomes *Clinical Infectious Diseases An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 32(8) 1162–71 <https://doi.org/10.1086/319757>
- Lin M F Huang M L & Lai S H (2003) Risk factors in the acquisition of extended spectrum  $\beta$  lactamase *Klebsiella pneumoniae* a case–control

study in a district teaching hospital in Taiwan *Journal of Hospital Infection* 53(1) 39–45 <https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1331>

Linkin D R Fishman N O Patel J B Abmm D Merrill J D Lautenbach E Fishman N O (2004) Risk Factors for Extended Spectrum Beta Lactamase – Producing Enterobacteriaceae in a Neonatal Intensive Care Unit Published by Cambridge University Press on behalf of The Society for Healthcare Epidemiology of America Concise Communications Risk Fa *Infection Control and Hospital Epidemiology* 25(9) 781–783

Lizaso D Aguilera C K Correa M Yantorno M L Cuitiño M Perez L Esposto A (2008) Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad de las bacteriemias intrahospitalarias por bacilos gramnegativos *Revista Chilena de Infectología* 25(5) 368–373 <https://doi.org/10.4067/S071610182008000500010>

Marra A R Pereira C A P Castelo A do Carmo Filho J R Cal R G R Sader H S & Wey S B (2006) Health and economic outcomes of the detection of *Klebsiella pneumoniae* produced extended spectrum  $\beta$  lactamase (ESBL) in a hospital with high prevalence of this infection *International Journal of Infectious Diseases* 10(1) 56–60 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.04.002>

Martinez Aguilar G Anaya Arriaga M del C & Avila Figueroa C (2001) Incidencia de bacteriemia y neumonia nosocomial en una unidad de pediatria *Salud Publica de Mexico* 43(6) 515–523

Mendelson G Hait V Ben-Israel J Gronich D Granot E & Raz R (2005) Prevalence and risk factors of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long term care facility *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 24(1) 17–22 <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1264-8>

Mosqueda Gomez J L Montañó Loza A Rolon A L Cervantes C Bobadilla del Valle J M Silva Sanchez J Sifuentes Osornio J (2008)



Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended spectrum  $\beta$  lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* A case–control study *International Journal of Infectious Diseases* 12(6) 653–659  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.03.008>

Nakai H Hagihara M Kato H Hirai J Nishiyama N Koizumi Y

Mikamo H (2016) Prevalence and risk factors of infections caused by extended spectrum  $\beta$  lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae *Journal of Infection and Chemotherapy* 22(5) 319–326  
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.02.004>

Peña C Gudiol C Tubau F Saballs M Pujol M Dominguez M A

Gudiol F (2006) Risk factors for acquisition of extended spectrum  $\beta$  lactamase producing *Escherichia coli* among hospitalised patients *Clinical Microbiology and Infection* 12(3) 279–284 <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01358.x>

Pessoa Silva C L Meurer Moreira B Camara Almeida V Flannery B

Almeida Lins M C Mello Sampaio J L Gerberding J L (2003) Extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit risk factors for infection and colonization *The Journal of Hospital Infection* 53(3) 198–206  
<https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1373>

Pinzon R Castillo J De Leon D & Nieto J (2016) *Epidemiologia de microorganismos recuperados en la seccion de Microbiologia Local e Informe de Sensibilidad Acumulada 2016* Panama

Pitout J D & Laupland K B (2008) Extended spectrum  $\beta$  lactamase-

producing Enterobacteriaceae an emerging public health concern *The Lancet Infectious Diseases* 8(3) 159–166 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0)

Ramphal R & Ambrose P G (2016) Extended Spectrum  $\beta$  Lactamases and

Clinical Outcomes Current Data Linked references are available on JSTOR for this article Extended Spectrum (  $\beta$  Lactamases and Clinical Outcomes

Curent Data 42(May)

- Sanderson E Yeo K T Wang A Y Callander I Bajuk B Bolisetty S  
Cameron D (2017) Dwell time and risk of central line associated  
bloodstream infection in neonates *The Journal of Hospital Infection* 97(3)  
267–274 <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.06.023>
- Shaikh S Fatima J Shakil S & Rizvi S M D (2015) Risk factors for  
acquisition of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli*  
and *Klebsiella pneumoniae* in North Indian hospitals *Saudi Journal of  
Biological Sciences* 22(1) 37–41 <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.05.006>
- Shanthi M & Sekar U (2001) Extended spectrum beta lactamase producing  
*Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* risk factors for infection and  
impact of resistance on outcomes *The Journal of the Association of  
Physicians of India* 58 Suppl 41–44 <https://doi.org/10.1086/319757>
- Stone P W Gupta A Loughrey M Latta P Della Cimiotti J Larson E  
Della latta P (2003) Attributable Costs And Length Of Stay Of An  
Extended Spectrum Beta Lactamase – Producing *Klebsiella Pneumoniae*  
Outbreak In A Neonatal (May)
- Tumbarello M Sanguinetti M Montuori E Trecarichi E M Posteraro B  
Fiori B Spanu T (2007) Predictors of mortality in patients with  
bloodstream infections caused by extended spectrum  $\beta$  lactamase  
producing Enterobacteriaceae Importance of inadequate initial antimicrobial  
treatment *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51(6) 1987–1994  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01509-06>
- Tumbarello M Spanu T Sanguinetti M Citton R Montuori E Leone F  
Cauda R (2006) Bloodstream Infections Caused by Extended Spectrum  
Betalactamase Producing *Klebsiella pneumoniae* Risk Factors Molecular  
Epidemiology and Clinical Outcome *American Society for Microbiology*  
50(2) 498–504 <https://doi.org/10.1128/AAC.50.2.498>
- Tuon F F Kruger M Terreri M Penteado filho S R & Gortz L (2011)  
Brief *Klebsiella* ESBL bacteremia-mortality and risk factors *Brazilian Journal*

*of Infectious Diseases* 15(6) 594–598 [https://doi.org/10.1016/S1413-8670\(11\)70257-4](https://doi.org/10.1016/S1413-8670(11)70257-4)

Wu U I Yang C -S Chen W C Chen Y C & Chang S C (2010) Risk factors for bloodstream infections due to extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* *Journal of Microbiology Immunology and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi* 43(4) 310–316 [https://doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60048-5](https://doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60048-5)

**27 ANEXOS**

**Tabla 12. Análisis de Factores de riesgo asociados a bacteriemia por *K. pneumoniae* BLEE, según el uso o no de procedimientos invasivos.**

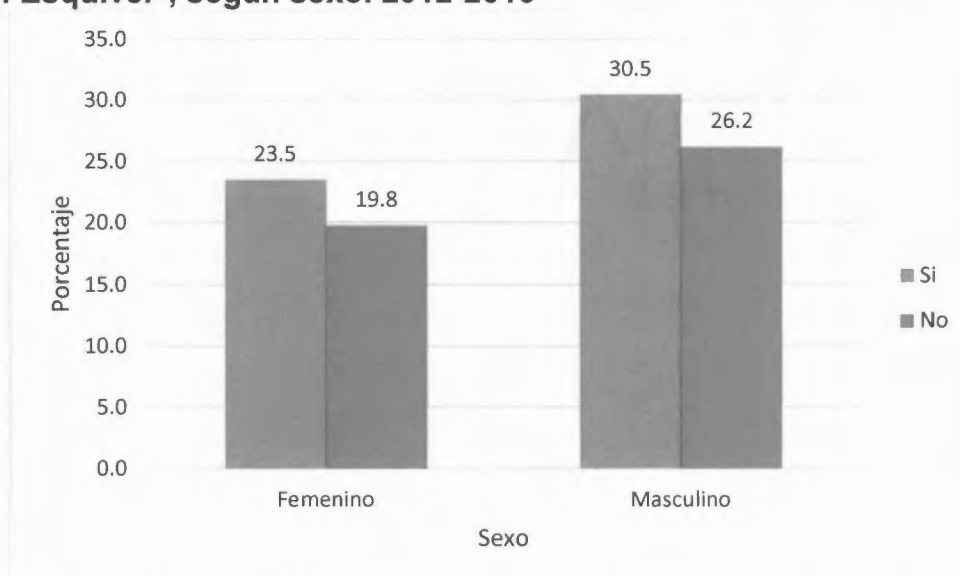
Factores de Riesgo		Total	BLEE	No BLEE	Chi-cuadrado	Valor-p	OR	IC(OR)95%
	Total	172	86	86				
CVC	Si	47	27	20	1.435	0.231	1.510	0.768 - 2.970
	No	125	59	66				
Catéter Arterial	Si	15	8	7	0.073	0.787	1.158	0.400 - 3.346
	No	157	78	79				
Tubo endotraqueal	Si	1	0	1	1.006	0.316	**	**
	No	171	86	85				
Nutrición Parenteral	Si	76	41	35	0.849	0.357	1.328	0.726 - 2.427
	No	96	45	51				
Catéter Umbilical	Si	29	20	9	5.019	0.025*	2.593	1.105 - 6.082
	No	143	66	77				
Catéter Percutáneo	Si	16	9	7	0.276	0.600	1.319	0.468 - 3.719
	No	156	77	79				
Ventilación mecánica	Si	39	20	19	0.033	0.856	1.069	0.523 - 2.182
	No	133	66	67				
Tubo nasofaríngeo	Si	5	2	3	0.206	0.65	0.659	0.107 - 4.044
	No	167	84	83				
Catéter Foley	Si	5	3	2	0.206	0.65	1.518	0.247 - 9.320
	No	167	83	84				
Tubo Pleural	Si	1	1	0	1.006	0.316	**	**
	No	171	85	86				

OR=Odds ratio; IC=Intervalos de confianza; \*\*Muestra insuficiente; BLEE=Betalactamasa de espectro extendido; \*Valor de p<0.05 muestra relación estadísticamente significativa



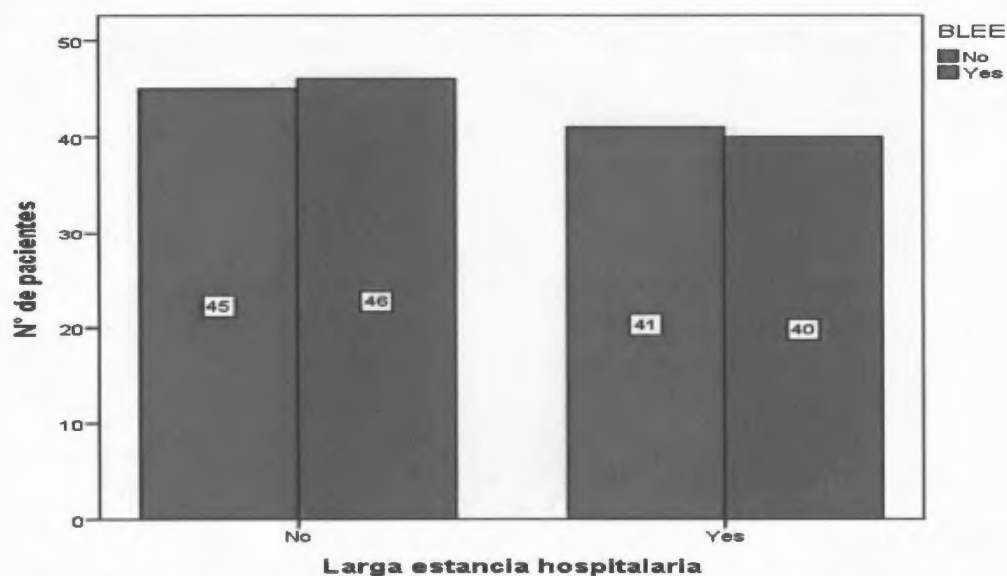
OR=Odds ratio; IC=Intervalos de confianza; BLEE=Betalactamasa de espectro extendido; \*Valor de  $p < 0.05$  muestra relación estadísticamente significativa

**Gráfica 5. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, casos y controles de la sala de neonatología del Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel”, según sexo. 2012-2016**



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la sala de neonatología. 2012-2016

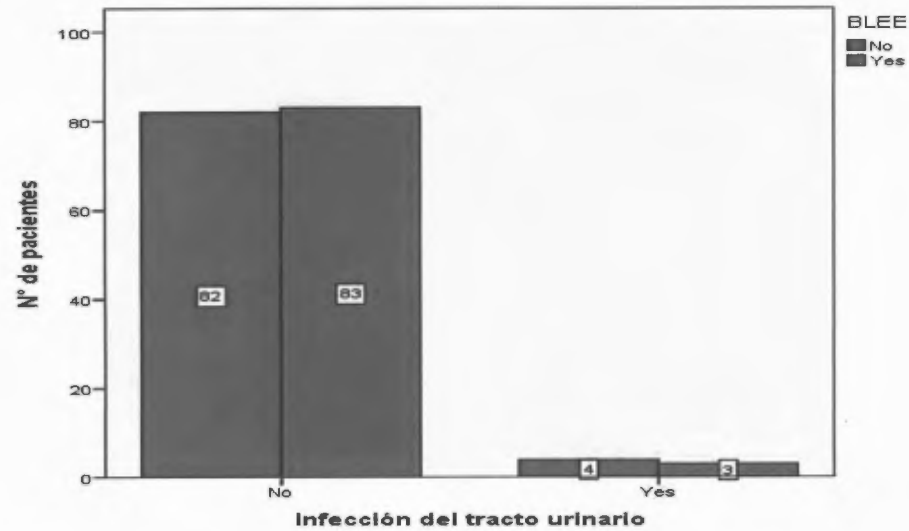
**Gráfica 6. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, casos y controles de la sala de neonatología del Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel”, según larga estancia hospitalaria. 2012-2016**



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la sala de neonatología. 2012-2016

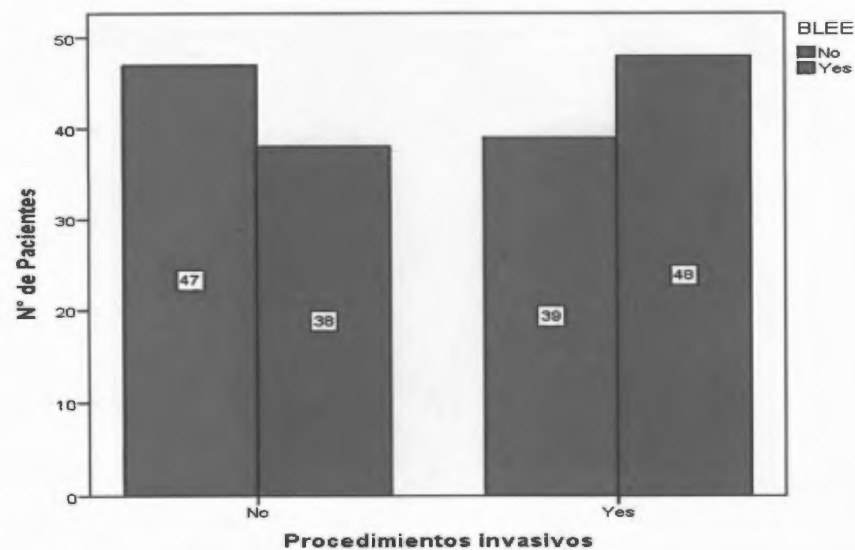


**Gráfica 7. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, casos y controles de la sala de neonatología del Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel”, según infección del tracto urinario . 2012-2016**



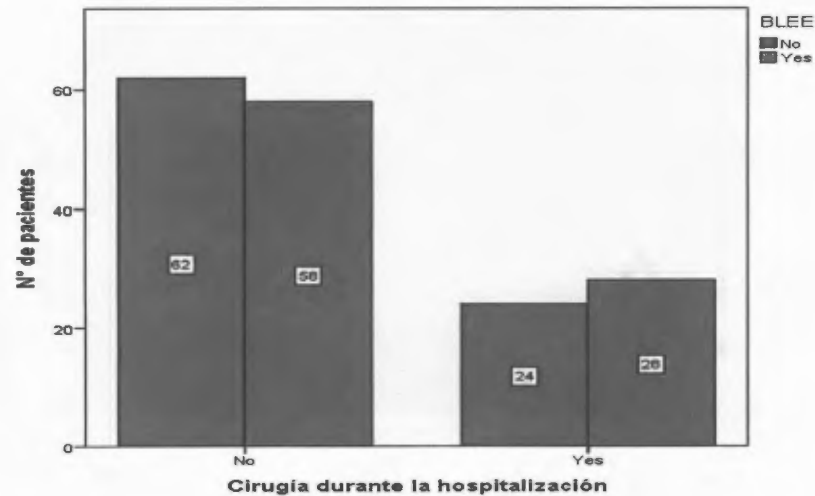
Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la sala de neonatología. 2012-2016

**Gráfica 8. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, casos y controles de la sala de neonatología del Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel”, según la presencia de procedimientos invasivos. 2012-2016**



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la sala de neonatología. 2012-2016

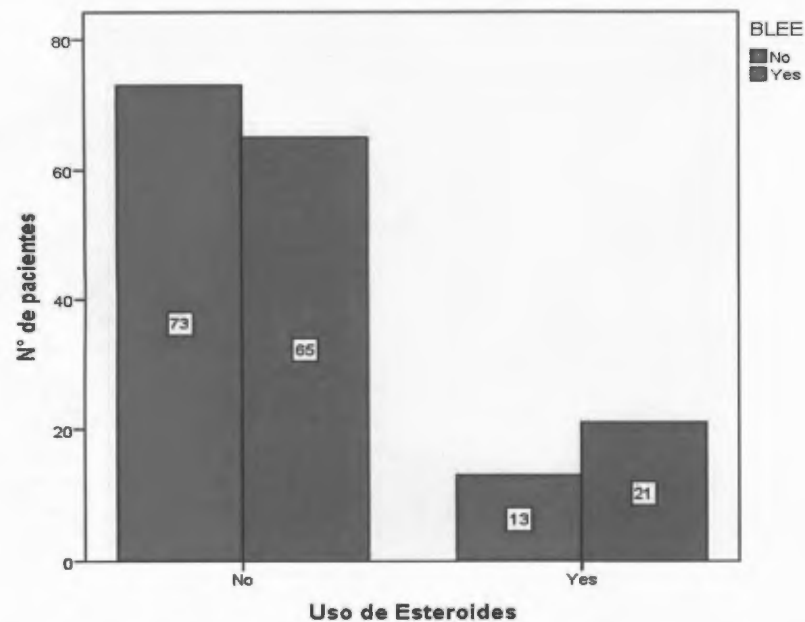
**Gráfica 9. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, casos y controles de la sala de neonatología del Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel”, según cirugía durante la hospitalización. 2012-2016**



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la sala de neonatología.

2012-2016

**Gráfica 1. Pacientes que desarrollaron bacteriemia por *K. pneumoniae*, casos y controles de la sala de neonatología del Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel”, según uso de esteroides. 2012-2016**



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* en la sala de neonatología. 2012-2016

### Instrumento para recoleccion de datos

#### Factores de riesgo asociados a bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE en la sala de UCIN 2012-2016

Numero de Historia clinica			
Fecha de Ingreso a la UCIN			
Fecha de inicio de la bacteriemia			
BLEE	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Informacion Demografica			
Sexo del Paciente	M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	
Peso en gramos			
Fecha de nacimiento del paciente	DIA	MES	AÑO
FACTORES DE RIESGO PARA BACTERIEMIA EN UCIN			
Estancia hospitalaria antes de la bacteriemia			Dias
1 Larga estancia hospitalaria	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
2 Infeccion previa del Tracto urinario	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
3 Procedimientos invasivos previos 72 h	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Cateter venoso central <input type="checkbox"/>	Ventilacion mecanica <input type="checkbox"/>	Nutricion parenteral <input type="checkbox"/>	
Traqueotomia <input type="checkbox"/>	Cateter urinario permanente <input type="checkbox"/>	Cateter Foley <input type="checkbox"/>	
Tubo endotraqueal <input type="checkbox"/>	Endoscopia <input type="checkbox"/>	Tubo nasofaringeo <input type="checkbox"/>	
Otro _____			
4 Cirugia durante la hospitalizacion	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Sitio anatomico de la cirugia			
5 Uso de esteroides	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Nombre			
6 Exposicion previa a terapia de antibioticos	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Nº de antibioticos administrados antes de la bacteriemia			
Nº de antibioticos administrados despues del resultado de la sensibilidad de la bacteriemia			
Nombre(s) antibiotico(s) administrado antes del resultado de sensibilidad antimicrobiana			
Penicilina <input type="checkbox"/>			
Betalactamicos/Inhibidores de Betalactamicos <input type="checkbox"/>			

Cefalosporinas de 1ra y 2da generacion

☐

Cefalosporinas de 3ra generacion ☐

Cefalosporinas de 4ta Generacion ☐

Carbapenems ☐

Aminoglucosidos ☐

Floroquinolonas ☐

Otros \_\_\_\_\_

Nombre(s) antibiotico(s) administrado despues del resultado de sensibilidad antimicrobiana

Penicilina ☐

Betalactamicos/Inhibidores de Betalactamicos ☐

Cefalosporinas de 1ra y 2da generacion ☐

Cefalosporinas de 3ra generacion ☐

Cefalosporinas de 4ta Generacion ☐

Carbapenems ☐

Aminoglucosidos ☐

Floroquinolonas ☐

Otros

## 28 Cronograma

	SEP	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV
Actividades	2016	2017	2017	2017	2017	2017
Revision final del protocolo y presentacion a los profesores	XXXX					
Presentacion del Protocolo al Comite de Bioetica del Hospital		XX				
Diseño de instrumentos Fase diagnostica		X				
Recoleccion de datos			XXX	X		
Procesamiento y analisis de datos				XX	X	
Taller presentacion resultados y diseño de intervencion					XX	
Implementacion y prueba de intervenciones					XX	
Evaluacion final					XX	
Informe Final					XX	
						XX
Publicacion						

## 29 Presupuesto

CONCEPTO	CANTIDAD	PORCENTAJE %
<b>GASTO DE INVERSIÓN</b>		
Computo	B/ 1 500	19
Software especializado	B/ 300	4
<b>GASTO CORRIENTE</b>		
Impresiones	B/ 500	6
Mantenimiento del Equipo	B/ 250	3
<b>GASTOS DE OPERACIÓN</b>		
Honorarios por servicios profesionales	B/ 1000	13
Pasajes y gastos de transportacion	B/ 300	4
Gastos de trabajo de campo	B/ 500	6
Cuota de inscripcion a la Vicerrectoria	B/ 900	12
Ediciones e impresiones	B/ 300	4
Compra de Articulos cientificos	B/ 1 000	13
Servicios de informacion y documentos	B/ 200	3
Articulos materiales y utiles diversos	B/ 300	4
Servicios externos	B/ 250	3
Imprevistos	B/ 500	6
<b>TOTALES</b>	B/ 7800	100